

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 4 février 1904, à 1 heure

PAR

Philippe JOSSERAND

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

DE

L'ADRÉNALINE

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE)

Président : M. GILBERT, professeur.

Juges :) MM DEBOVE et BROUARDEL professeurs
) MÉRY, agrégé

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

25-27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 25-27

1904

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	F. POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Operations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	BERGER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	N....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
	CHANTEMESSE
	HAYEM.
	DIEULAFOY
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	TERRIER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN.
Clinique gynécologique	PINARD.
Clinique chirurgicale infantile	POZZI.
	KIRMISSON

Professeurs honoraires : MM. JACCOUD, FOURNIER et FARABEUF.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (Aug.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMLIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DEGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGREY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine

Médecin de l'hôpital Broussais

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CARNOT

Médecin des Hôpitaux
Chef du Laboratoire de Thérapeutique

AVANT-PROPOS

L'adrénaline a été, ces temps derniers, le médicament en vue ; plusieurs thèses et de nombreuses communications ont été écrites sur ce sujet. Nous présentons ici un travail résumant l'ensemble des différents travaux parus sur l'action physiologique et pharmaco-dynamique de cette nouvelle substance qui touche de si près la glande surrénale et qui en éclaire la physiologie.

Nous y avons joint quelques expériences personnelles.

Ces expériences ont été faites au Laboratoire de Thérapeutique et c'est pour nous, un devoir bien agréable à remplir que d'adresser ici l'expression de notre profonde reconnaissance à M. le professeur Gilbert, notre président de thèse, pour le bon accueil qu'il nous a fait dans son Laboratoire et pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Nous n'aurions pu mener à bien ce travail si M. le docteur Paul Carnot, médecin des hôpitaux et chef du

Laboratoire de Thérapeutique, ne nous avait dirigé et aidé en personne.

Aussi notre reconnaissance lui est à jamais acquise.

Les principaux résultats de nos recherches ont été communiqués pendant le cours de l'année scolaire 1902-1903 à la Société de Biologie où on les retrouvera sous le nom de M. Carnot et le nôtre.

Nous remercions aussi bien vivement M. le professeur agrégé Chassevant qui a mis si souvent ses connaissances de chimie à notre disposition.

Nous n'aurons garde d'oublier nos Maîtres dont l'enseignement clinique nous fut si précieux. A Lyon, MM. les professeurs Bondet, Gayet, Gailleton, Jaboulay, Lépine et Pierret, à Paris, MM. les professeurs Pozzi et Pinard, qu'ils reçoivent ici le témoignage de notre gratitude.

HISTORIQUE

Nous ne ferons pas ici l'historique complet des capsules surrénales que l'on trouvera très détaillé dans les différentes thèses parues sur ce sujet : celle de P. Langlois et celles plus récentes d'Erlanger, Mousset, Brissot et Trivas. Nous indiquerons seulement les principales dates de leur histoire : en 1855, Addison décrit la maladie qui porte son nom et qui répond aux lésions des organes surrénaux, quelques mois plus tard, Brown-Séquard démontre expérimentalement que ces mêmes organes sont essentiels à la vie ; en 1894, Oliver et Schæfer découvrent que l'extrait de capsule surrénale en injection intra-veineuse produit une élévation de la pression artérielle ; en 1897, P. Langlois dans sa thèse remarquable de doctorat ès-sciences, établit que la destruction des deux capsules détermine en deux ou trois jours la mort de l'animal et conclut que les capsules surrénales sont des organes chargés de modifier, neutraliser ou détruire des poisons fabriqués sans doute au cours du travail musculaire et qui s'accumulent dans l'orga-

nisme après leur destruction ; qu'elles produisent en outre une substance dont l'action s'exerce sur l'appareil circulatoire. En 1897, Fürth fait un premier essai d'extraction du principe actif des capsules surrénales.

Puis Abel et Crawford, la même année, retirent un produit dénommé par Abel en 1899 épinephrine et qui aurait pour formule $C^{17}H^{15}AzO^4$. En 1901 Aldrich et Jokichi Takamine isolent presque en même temps, par des méthodes différentes, une substance qu'ils pensent être le principe actif des capsules surrénales, Takamine lui donne le nom d'Adrénaline (de adrénal glands, capsules surrénales) en fait l'analyse élémentaire et lui trouve la formule $C^9H^{13}AzO^9$.

CHAPITRE PREMIER

Préparation et Propriétés physico-chimiques de l'Adrénaline.

Préparation. — Nous donnons ici le mode de préparation de Takamine perfectionné par Batelli de Genève :

La substance médullaire de capsules fraîches de bœuf est séparée avec soin du reste de la capsule. Cette substance est broyée avec du verre pilé, et on ajoute trois volumes d'eau distillée. On laisse macérer pendant une heure, on décante le liquide et on exprime le résidu à travers un linge. On répète l'opération cinq fois. Après la cinquième macération, le résidu de la substance médullaire est épuisé et ne renferme plus de substance active.

On réunit les extraits des cinq macérations. On chauffe ce liquide à 80 degrés environ pendant quelques instants. On laisse refroidir, on ajoute deux grammes d'acétate de plomb pour 100 centimètres cubes de liquide. On obtient ainsi un précipité très abondant. La filtration étant très lente, on éloigne le précipité par centrifugation. Le dépôt est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne renferme plus de substance active.

Ces divers liquides obtenus par centrifugation sont réunis et soumis à un courant d' H^2S . On filtre. On évapore le filtrat dans le vide à une température de 45 à 50 degrés jusqu'à un trentième environ du volume primitif. Le liquide devient foncé, il s'y dépose un précipité.

On filtre. Le précipité est lavé plusieurs fois avec de petites quantités d'eau jusqu'à épuisement de la substance active. Tous les liquides obtenus par filtration sont réunis, et on ajoute six à sept volumes d'alcool. On obtient un précipité rougeâtre.

On filtre. On évapore le filtrat dans le vide à une température de 40 à 45 degrés, jusqu'au cinquième environ du volume primitif. On ajoute quatre volumes d'eau. On obtient un précipité faible.

On filtre. On évapore le filtrat dans le vide à 45, 50 degrés jusqu'à un cinquième environ du volume primitif.

On ajoute du bichlorure de mercure tant qu'il se produit un précipité. Ce précipité blanchâtre est très abondant. On centrifuge. Le dépôt est lavé plusieurs fois avec de l'eau, jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de substance active. Tous les liquides obtenus par centrifugation sont réunis et soumis à un courant d' H^2S . On centrifuge et on lave le dépôt jusqu'à complet épuisement de la substance active.

Le liquide obtenu est évaporé dans le vide à 45, 50 degrés. On arrête l'évaporation lorsqu'un centimètre cube de ce liquide renferme environ 1000 unités Cl^2K . On obtient ainsi un liquide avec une faible coloration jaune paille, à réaction franchement acide,

Un tube rempli de ce liquide est mis dans la glace fondante. On y ajoute de l' AzH^3 concentrée jusqu'à neutralisation, puis on alcalinise par une goutte d' AzH^3 concentrée pour deux centimètres cubes de liquide, et on bouche hermétiquement le tube. L'adrénaline précipite presque immédiatement. Après cinq minutes de repos, on centrifuge pendant six minutes.

Quelle que soit la concentration du liquide, un quart environ de la substance active reste en solution. Ainsi, dans notre cas, le liquide décanté après centrifugation renferme encore 250 unités Cl^3K environ par centimètre cube. On acidifie ce liquide immédiatement par l' HCl , on concentre par évaporation dans le vide, ce qui permet d'en extraire de nouvelles quantités d'adrénaline.

Le dépôt d'adrénaline est lavé par quatre volumes environ d'eau distillée et centrifugé de nouveau. Le nouveau dépôt est lavé trois fois par l'alcool, puis deux fois par l'éther, et chaque fois soumis à la centrifugation. Après la dernière centrifugation, on chasse par le vide l'éther qui baigne le dépôt d'adrénaline.

Propriétés physico-chimiques. — L'adrénaline est une poudre blanche, légère qui suivant certaines conditions peut cristalliser sous cinq formes différentes : 1° en cristaux prismatiques ; 2° en aiguilles très fines ; 3° en tablettes rhomboïdales ; 4° en forme de feuilles ; 5° en forme de tomates. L'adrénaline est amère et donne à la langue une sensation de picotement léger suivi d'un engourdissement qui dure assez longtemps.

Elle est hygroscopique et si on veut la conserver il faut la mettre dans des flacons bien bouchés. A l'état sec elle est très stable. Il n'en est pas de même de ses solutions aqueuses qui s'oxydent très rapidement au contact de l'oxygène de l'air surtout à la lumière, et principalement quand l'adrénaline n'est pas bien purifiée et qu'elle contient encore des albuminoïdes. D'incolores elles deviennent alors roses, puis passent rapidement au rouge et au brun très foncé.

L'adrénaline est soluble dans l'eau, surtout dans l'eau chaude, elle est insoluble dans l'alcool et l'éther, elle se dissout facilement dans les acides et les alcalis sauf dans les carbonates alcalins et l'ammoniaque. Les principaux sels d'adrénaline sont le chlorhydrate (le plus soluble) le sulfate et le benzoate.

Dans le commerce on trouve l'adrénaline à l'état pur cristallisée; en solution à 1 p. 1000 sous forme de chlorhydrate dans l'eau salée physiologique (cette solution contient un peu de chlorétone qui agit ici comme antiseptique) et en granules, de 1/4 de milligramme.

D'après Batelli une capsule de bœuf de 18 grammes environ rendrait 0 gr. 031 d'adrénaline soit 1,7 p. 1000, mais la substance médullaire seule active pesant environ 4 gr. 30, si on rapporte l'adrénaline au poids de la substance médullaire, le rendement en substance active, calculée sous forme de base, est de 7,5 p. 1000. Toujours d'après Batelli l'adrénaline existerait dans tout le corps humain à la dose approximative de 2 à 5 milligrammes.

L'adrénaline ne s'altère pas en milieu acide si l'aci-

dité est suffisante, mais elle se modifie en milieu alcalin. Batelli a étudié cette transformation dans des solutions de CO^2Na^2 ; il a trouvé que l'adrénaline se transforme en une substance qui n'agit plus sur la pression sanguine, mais cette transformation n'a pas lieu en l'absence de l'oxygène de l'air.

D'après Batelli cette transformation est rapide ; ainsi en solution à 1 p. 500 000 l'adrénaline est transformée en 30 minutes si le CO^2Na^2 anhydre est dans la proportion de 1 p. 2 000 ; si l'adrénaline est à 1 p. 1 000 il faut cinq heures.

La réaction chimique caractéristique de l'adrénaline est celle que Vulpian a découverte en 1856 pour le suc des capsules surrénales : une solution d'adrénaline prend une belle coloration verte en présence du perchlorure de fer dilué ; l'eau iodée ainsi que d'autres oxydants lui communiquent une coloration rouge.

C'est cette réaction qui a permis à Batelli d'établir un procédé de dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales. Batelli prétend que son procédé est plus exact que celui qui consiste à calculer la richesse de l'extrait surrénal en substance active d'après les effets que produit cet extrait sur la pression artérielle d'un animal.

Nous donnons ici la méthode telle que Batelli l'a décrite :

On se sert d'une solution aqueuse de Cl^2Fe , $6\text{H}^2\text{O}$ à 15 pour 100. Cette solution est employée dans la proportion d'une goutte pour chaque centimètre cube

du liquide renfermant la substance active des capsules surrénales.

Supposons qu'on veuille doser la richesse en substance active d'un extrait aqueux de capsules. On prend 10 centimètres cubes de cet extrait ; on en prélève 5 centimètres cubes qu'on verse dans un tube à réaction et on y ajoute 5 gouttes de la solution de $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$. On constate que la coloration verte est bien nette ; on jette alors cette partie du liquide, qu'on a additionné de $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$. Les autres 5 centimètres cubes d'extrait sont dilués avec une égale quantité d'eau, de manière à faire 10 centimètres cubes de liquide. On en prélève 5 centimètres cubes, auxquels on ajoute 5 gouttes de $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$; si la coloration verte est bien marquée, on jette cette partie du liquide et on dilue les autres 5 centimètres cubes avec une égale quantité d'eau.

On continue ainsi jusqu'à ce que la teinte verte obtenue par addition de la solution de $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$ soit très peu marquée. Ce point atteint, on ne dilue plus le liquide à moitié, mais seulement à 2/3, à 3/4, à 4/5, etc.

Il arrive un moment où il est difficile de s'assurer si la teinte verte existe réellement, ou si l'on n'a pas affaire à la coloration jaune donnée par le $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$. En outre, lorsque les gouttes de la solution de $\text{Cl}^{\text{F}} \text{Fe}$ tombent dans l'extrait surrénal très dilué, on aperçoit une teinte verte très faible, qui disparaît presque immédiatement.

On considère que la dernière limite de la dilution de l'extrait surrénal est dépassée, lorsque la teinte faiblement verte persiste moins de 4 à 5 secondes. La der-

nière dilution dans laquelle la solution ferrique a produit une teinte verte ayant persisté 4 à 5 secondes est la dilution limite. Batelli appelle unité Cl^{Fe} un centimètre cube de liquide qui possède la dilution limite.

Mais comme le fait remarquer Lépine, il n'est pas prouvé d'une façon absolue que l'adrénaline soit identique avec le chromogène, qui au contact du perchlore de fer prend une coloration verte. M. Moore affirme du reste que ce sont deux groupes moléculaires parfaitement distincts et combinés entre eux. Que d'autre part, enfin, il est difficile de doser exactement dans un extrait la quantité de principe actif à l'aide de cette méthode colorimétrique, car d'après les recherches auxquelles s'est livré M. Lépine avec Fayolle et Boulud, il résulterait que la coloration verte est en rapport avec le degré de l'acidité de l'extrait et que Batelli n'a tenu aucun compte de ce facteur.

Von Fürth fait le dosage de l'adrénaline par un procédé qui paraît plus exact. Il la dose en combinaison ferrugineuse, mais ce dosage exige que l'on fasse la combinaison préalable et celle-ci est longue et excessivement difficile et ne peut se faire qu'avec une quantité assez considérable de substance.

Depuis que nous expérimentons l'adrénaline, nous nous sommes servi de différents échantillons, ceux de Takamine, de Mialhe-Albouy et enfin de Clin, nous avons cette dernière adrénaline cristallisée, nous faisons nous-même nos solutions.

Pour que nos résultats soient comparables entre eux, toutes les expériences de cette thèse ont été faites avec les solutions d'adrénaline Clin, sans addition de chloréthane.

CHAPITRE II

Action de l'Adrénaline sur la circulation locale.

(Peau. Muqueuses. Viscères).

Peau. — Si l'on injecte sous la peau de l'oreille d'un lapin quelques gouttes de la solution de chlorhydrate d'adrénaline au millième, on provoque une vaso constriction énergique : l'oreille blanchit en même temps que l'on peut noter un abaissement de sa température locale.

La vaso-constriction obtenue est telle que par transparence on n'aperçoit presque plus la veine et l'artère qui ne se révèlent à l'œil que par une mince ligne teintée tranchant sur un fond nettement blanc, les autres petits vaisseaux ne se distinguent plus.

Cette vaso-constriction dure en général un quart d'heure, quelquefois plus. Garnier dit l'avoir observée au bout de cinq heures après l'injection. Puis petit à petit, l'artère et la veine reprennent leur volume normal, les petits vaisseaux apparaissent et alors une période de vaso dilatation fait suite, la température augmente. La vaso-dilatation consécutive ne s'observe pas toujours.

Si à ce moment on injecte une nouvelle dose d'adrénaline le même phénomène se reproduit et peut encore durer le même temps.

Muqueuses. — Mais il n'est pas besoin d'injecter l'adrénaline pour obtenir une vaso-constriction, la simple application suffit. La vaso-constriction ainsi obtenue est moins nette que par injection mais elle est parfaitement appréciable. Appliquée sur une muqueuse, la pituitaire par exemple, on la voit pâlir, laissant apercevoir les parties sous-muqueuses et leurs productions pathologiques. On peut alors opérer les parties exsangues.

Lermoyez a comparé heureusement cette hémostase à celle produite par la bande d'Esmarch qui supprime la circulation pendant l'opération, mais qui n'obture pas les vaisseaux et qui n'est définitive que si elle est secondée par un autre mode d'hémostase (ligature, coagulation ou thermocautère).

Au niveau de la conjonctive il en est de même. Dor a observé une vaso-constriction durant trois heures. Mon ami le Dr P. Brissot a fort bien étudié dans sa thèse l'action de l'adrénaline sur l'appareil oculaire et tout le parti que l'on pouvait tirer de ce médicament en ophtalmologie.

On a émis de nombreuses théories au sujet de la vaso-constriction produite par l'adrénaline. On fait dépendre cette vaso constriction pour une grande part de l'excitation des ganglions nerveux périphériques. La section de la moelle l'atténue, il est vrai, mais on l'observe néanmoins.

On l'observe aussi, malgré l'administration de chloral

qui paralyse les centres vaso-moteurs. D'après Cybulski et Szymonowicz et plus récemment de Cyon, la vaso-constriction produite par l'adrénaline est due principalement à l'excitation du centre vaso-moteur; si on sectionne les splanchniques après avoir injecté de l'adrénaline on observerait une diminution de la tension artérielle, mais Boruttau en injectant une nouvelle dose d'extrait dans la veine aussitôt après la section des splanchniques n'a vu qu'un abaissement insignifiant de la tension.

Il est donc certain que la vaso-constriction est essentiellement de cause périphérique.

Josué a apporté à l'appui de cette opinion l'expérience suivante :

On sait que l'arrachement du ganglion cervical supérieur du grand sympathique qui fournit les nerfs vaso-moteurs de l'oreille du lapin, amène du myosis et une vaso-dilatation intense; l'oreille devient rouge, les vaisseaux sont saillants, la température augmente. Or, si l'on injecte dans la veine marginale de l'oreille du lapin quatre à six gouttes d'une solution à un pour 1.000 d'adrénaline, on voit se produire la vaso-constriction décrite plus haut, mais au bout d'un instant, la vaso-constriction se produit aussi du côté opposé. L'adrénaline produit donc une vaso-constriction périphérique générale. Nous devons dire que pour obtenir cette vaso-constriction générale, on est obligé d'injecter des doses relativement élevées et que nous avons souvent tué le lapin avant de l'avoir obtenue: une dose légère n'amène que la vaso-constriction locale.

Josué a observé les mêmes résultats sur des lapins auxquels il avait arraché le ganglion cervical supérieur du grand sympathique : les vaisseaux du côté opéré qui étaient dilatés au maximum se contractaient et se vidaient une ou deux minutes après l'injection de 4 à 6 gouttes de la solution à 1 p. 1000 poussée dans la veine marginale.

Josué en conclut que l'adrénaline en injection dans les veines détermine la vaso-constriction en dehors de toute intervention des centres vaso-moteurs et que le spasme vasculaire est tout d'origine périphérique. Nous pensons que l'adrénaline doit agir directement sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

Viscères. — Nous avons recherché si l'adrénaline avait la même action au niveau des différents viscères. Nous allons passer en revue les principaux organes et décrire les effets obtenus.

Tube digestif. — Au niveau de l'estomac, mis à découvert sur l'animal chloroformé, l'injection dans la cavité stomacale d'une dose de 1 milligramme n'a pas paru déterminer l'ischémie de l'organe. Injecté dans l'épaisseur même de la paroi nous avons observé chez le chien une très légère vaso-constriction et l'organe nous a paru plus contractile. L'application à la surface n'a donné aucun effet et enfin si l'on faisait une plaie à l'aide du bistouri, l'adrénaline soit en injection près de la plaie, soit en instillation n'empêchait pas l'hémorrhagie.

L'action sur l'intestin a paru plus nette. L'instillation au niveau des vaisseaux mésentériques produit une vaso-constriction appréciable. La contractilité est

exagérée. Nous avons remarqué que les chiens qui avaient reçu de fortes doses d'adrénaline présentaient à l'autopsie une contractilité exagérée de l'intestin. Il suffisait d'une légère excitation pour obtenir une forte contraction.

Doyon a du reste signalé quelque temps après nous cette exagération de la contractilité de l'intestin grêle et a montré de plus qu'il en était de même pour la vessie, les muscles bronchiques, la vésicule biliaire, le cholédoque, l'œsophage et l'estomac.

Pour se rendre compte des contractions de ces différents organes, M. Doyon opérait de la manière suivante: Il pratiquait sur le chien curarisé à dose limite, une ampoule était introduite dans l'intestin, l'estomac ou l'œsophage ; cette ampoule était distendue par de l'eau et reliée à un tube vertical mis en communication avec un tambour de Marey. Pour la vessie l'ampoule avait été remplacée par une sonde liée solidement sur le col. Pour étudier la contraction des muscles bronchiques, une large ouverture était pratiquée au thorax, la bronche gauche était isolée et on y introduisait une canule en verre ; la canule était liée solidement. Puis le poumon gauche, modérément distendu avec l'air était relié à un manomètre à eau muni d'un flotteur en bougie : il faut éviter que l'eau ne vienne en contact avec le tissu pulmonaire. La respiration artificielle est pratiquée au moyen d'une soufflerie actionnée par un moteur à eau. Pour la vésicule biliaire une ampoule en baudruche était introduite par le fond de l'organe et cette ampoule était reliée, après avoir été distendue

par l'eau, à un manomètre. Pour observer les contractions du cholédoque, une canule était introduite par la vésicule dans le canal cystique et on faisait couler à travers le canal, de l'huile sous pression constante. On suit sur une règle horizontale le déplacement de la colonne d'huile ; chaque demi-centimètre parcouru est noté au moyen d'un signal électro-magnétique de Desprez. L'adrénaline provoque l'arrêt prolongé de l'écoulement de l'huile.

D'autre part Boruttan a signalé que le badigeonnage de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin avec la solution d'adrénaline à 1 p. 1000 amenait la cessation des mouvements péristaltiques et agissait par conséquent comme certains alcaloïdes.

En tout cas si on obtient au niveau de l'estomac et de l'intestin une augmentation de la contractilité on ne peut pas en retirer un effet hémostatique : une plaie même légère de ces organes continue à saigner malgré l'instillation, et malgré l'injection de l'adrénaline à son niveau.

Foie.— Au niveau du foie, ni l'application ni l'injection superficielle ou profonde intra-parenchymateuse d'une dose de un milligramme n'ont déterminé un changement de coloration. Le sang s'écoulait de la piqure provenant de l'injection et l'hémorrhagie persistait longtemps. Après section du parenchyme on avait une hémorrhagie que nous n'avons jamais pu arrêter au moyen de l'adrénaline. A ce point de vue, l'hémostase locale par l'adrénaline sur les différents viscères est de beaucoup inférieure à d'autres médicaments et en particulier à la gélatine.

Rein et capsules surrénales. — Au niveau du rein et des capsules surrénales nous n'avons pas noté non plus d'action hémostatique: la section du parenchyme provoquait une hémorrhagie qu'il était impossible d'arrêter au moyen de l'adrénaline.

Poumons. — Au niveau des poumons il en a été de même et nous n'avons obtenu ni vaso-constriction nette, ni aucun effet hémostatique.

Nous pensons donc que l'on ne peut retirer de l'adrénaline aucun bénéfice, au point de vue hémostatique, au niveau des différents viscères, si l'on porte cette substance sur le lieu même de la plaie et *a fortiori* si l'on pratique une injection hypodermique, ou que l'on donne l'adrénaline par la bouche.

Comme nous n'avons en vue dans ce travail que l'étude physiologique de l'adrénaline, nous ne nous étendrons pas sur son action thérapeutique. Nous devons cependant dire ici, qu'au cours d'une suppléance de M. Carnot à la Charité, nous avons donné de l'adrénaline dans des cas d'hémoptyxies et d'hématémèses et que nous n'avons *jamais* obtenu de résultats favorables.

CHAPITRE III

Action de l'Adrénaline sur la circulation générale.

*(Etude de l'injection intra-veineuse, intra-cardiaque
et intra-artérielle).*

C'est Oliver et Schæfer en 1895, puis Cybulski et Seymonowicz qui signalèrent les premiers l'action de l'extrait capsulaire sur la pression sanguine. L'adrénaline présente au plus haut point cette propriété sphymogénique.

Si l'on injecte dans la veine une dose de 0 gr. 000016 d'adrénaline par kilog. d'animal on voit la pression s'élever trois à quatre secondes après la fin de l'injection, la durée de l'injection étant d'environ deux secondes. La ligne d'ascension est assez brusque et elle atteint son maximum vers la quarante-cinquième seconde après l'injection. On a alors un plateau d'une durée de trente secondes environ, puis la descente s'opère et à la fin de la troisième minute on atteint la pression que l'on avait avant l'injection. A ce moment, et, surtout si l'on a injecté une dose supérieure à 0 gr. 000 016 par kilog. on a une hypotension qui peut aller de 1 à 7 centimètres de mercure et qui peut durer de 1 à 4 minutes. Nous reviendrons sur

cette hypotension et nous dirons quelles sont les hypothèses que l'on a faites à son sujet.

Comme on le voit, l'action de l'adrénaline est de très courte durée, environ trois minutes, quelquefois quatre, mais jamais plus. On ne peut pas comparer la durée de l'action sphymogénique de l'adrénaline à la durée de son action vaso-constrictive.

L'adrénaline augmente l'énergie du cœur, mais pour un temps relativement faible. Les battements du cœur sont ralentis : tout d'abord, d'un tiers environ ; on observe ce ralentissement pendant la première minute, puis les battements du cœur deviennent plus rapides et souvent sont irréguliers.

Il ne semble pas comme on l'a dit que l'on pouvait observer de ralentissement du cœur avant un commencement d'élévation de la pression (Lépine). Il semble bien qu'élévation de pression et ralentissement du cœur soient corrélatifs. Ceci a une importance quand on veut expliquer la cause de l'augmentation de pression produite par l'adrénaline. Certains auteurs soutiennent que le ralentissement du cœur est dû seulement à l'augmentation de pression, d'autres que l'adrénaline agirait en excitant le vague.

Nous n'avons pas observé non plus que la durée du ralentissement cardiaque consécutif à l'injection intra-veineuse pouvait être plus longue que la durée du ralentissement causé par l'injection intra-artérielle.

Tout dernièrement, M. Maurice Loeper a insisté sur la bradycardie qui fait suite à l'injection d'extrait surrénal chez l'homme. D'après cet auteur, elle n'apparaît

le plus souvent que quatre ou cinq heures après l'injection et pourrait durer plus de vingt-quatre heures. Dans les tachycardies basedowniennes et autres, dit-il, on peut, par une seule injection de 1 milligramme sous la peau, faire tomber le pouls de 130 à 62, et ce ralentissement peut durer plusieurs jours.

Lépine a signalé une^o augmentation de la température centrale à la suite de l'injection intra-veineuse d'adrénaline. Nous ne l'avons pas observée.

Oliver et Schœffer, puis Gottlieb, von Fürth, Hebdorn, Cleghorn, ont observé qu'un sang additionné d'extrait capsulaire augmente l'énergie d'un cœur isolé. Nous avons remarqué le même fait et nous rapportons ici quelques expériences qui viennent le corroborer.

EXPÉRIENCE I

Deux cœurs de cobayes sont sectionnés en même temps et placés chacun dans une capsule contenant de l'eau salée physiologique à la même température, mais dont l'une a reçu quelques gouttes d'adrénaline.

Le cœur placé dans la capsule contenant de l'adrénaline, bat plus énergiquement et plus longtemps que celui qui est dans l'eau physiologique simple. Lorsque ce dernier est arrêté on peut le faire battre de nouveau en ajoutant de l'adrénaline, mais il faut lui donner la première impulsion en l'excitant ; pourtant, nous avons observé deux cas où les battements reprirent d'eux-mêmes, par la simple addition d'adrénaline.

Gottlieb et Cloppat ont observé les mêmes faits sur des cœurs d'animaux intoxiqués par le chloral ou le chloroforme.

Nous pensons que l'adrénaline agit directement sur les fibres musculaires du cœur, en dehors du système nerveux et nous citons à l'appui de cette affirmation notre deuxième expérience.

EXPÉRIENCE II

Si l'on sépare la pointe d'un cœur, qui est, comme on le sait, dépourvue d'éléments nerveux, et qu'on la partage en deux parties, l'une d'elles immergée dans une solution saline additionnée d'adrénaline est plus excitable et pendant plus longtemps que l'autre, immergée dans une solution saline simple.

EXPÉRIENCE III

Nous relatons enfin une troisième expérience, non plus sur le cœur isolé, mais sur le cœur de l'animal mourant. C'était un chien de 11 kil. 500 qui au cours d'expériences avait reçu deux milligrammes d'adrénaline en injections intra-veineuses. La dernière injection qui était de un demi-milligramme n'avait produit aucune élévation de pression. L'animal était très fatigué et ne réagissait plus du tout. Au début de l'expérience, sa pression était de 15,5 et après toutes les injections, on notait 7 seulement. La respiration, qui était devenue très superficielle, s'arrêta ; l'animal n'avait plus de réflexe cornéen. On ouvrit rapidement la paroi thora-

cique et une injection de un demi-milligramme fut poussée dans le cœur droit. La pression était alors de 6 centimètres de mercure ; elle monta immédiatement à 13 où elle se maintint une dizaine de secondes puis redescendit à 9, 7 et 5. Le phénomène dura près d'une minute. Le cœur battit encore deux minutes et s'arrêta en systole.

Cette expérience prouve qu'il faut que l'adrénaline soit amenée jusqu'au contact de la fibre cardiaque pour agir sur la pression, et si la dernière injection intra-veineuse chez ce chien n'avait pas amené d'augmentation de pression, c'est que sa circulation était ralentie et que l'adrénaline avait eu le temps de se détruire avant d'arriver au cœur.

Batelli a cherché à fixer la dose active minima qui agit en injection intra-veineuse. D'après cet auteur, une dose de 0 gr. 000000125 d'adrénaline ne modifie pas la pression ; une dose double de 0 gr. 000000250 amène d'une façon inconstante une élévation de un centimètre pendant une dizaine de secondes au maximum ; une dose quadruple de 0,000000500 produit le plus souvent une augmentation de un centimètre environ pendant dix à vingt secondes ; une dose de 0 gr. 000001 produit toujours une élévation appréciable, de 2 à 4 centimètres, qui dure peu (une demi-minute au maximum). Une dose de 0,000002 produit une élévation de 5 à 6 centimètres qui, après trente secondes, est encore de 3 à 4 centimètres.

La pression que l'on peut obtenir avec l'adrénaline est considérable et cette élévation est en proportion

avec la dose injectée par rapport au poids de l'animal.

Nous avons aussi remarqué que l'animal jeune était beaucoup plus sensible à égalité de poids que l'animal âgé.

Chez un jeune chien de 8 kilos une injection de un milligramme a soulevé violemment la colonne de mercure du manomètre. Le mercure a rempli l'ampoule qui fait suite au tube. Cette quantité de mercure contenue dans l'ampoule représentait une pression de 50 centimètres environ. La pression était partie de 15, ce qui fait une élévation de trente-cinq centimètres.

Si l'on pratique une deuxième injection intra-veineuse, on produit encore une élévation de pression. Cependant il y a une limite qui reste variable pour chaque animal, qui finit par ne plus réagir, par fatigue du cœur probablement.

Il ne nous a pas paru qu'il y avait accumulation dans la veine, c'est-à-dire que la deuxième injection produisait une élévation plus grande que la première. Les injections étaient faites de dix en dix minutes. Or, l'on sait que l'adrénaline n'agit sur la pression que pendant trois à quatre minutes. La non accumulation des injections de dix en dix minutes démontre que l'adrénaline est détruite pendant le temps qui s'écoule entre deux injections.

Nous donnons ici dans un tableau les chiffres obtenus par injections intra-veineuses de dix en dix minutes.

Chaque injection est de un quart de milligramme :

	Pression initiale	Maximum obtenu	Durée	cent. cub. d'élév.
1°	10,5	20	3'	9,5
2°	11,2	19	3'	7,8
3°	11	20,7	3'	9'37
4°	11	18	2'45	7
5°	11	0	0	0

Planche n^{os} VI, VII, VIII, IX, X.

Nous avons rapproché le temps entre les deux injections, et avons injecté de quatre en quatre minutes. La deuxième injection n'a pas produit une élévation plus grande que la première et nous avons obtenu un tableau comparable au précédent.

Nous avons alors fait l'expérience suivante :

Après injection de quatre gouttes de la solution de chorhydrate d'adrénaline à 1 p. 1000 dans la veine fémorale d'un chien de 10 kilos qui avait reçu 1 centimètre cube d'une solution d'atropomorphine, la pression passe rapidement de 11,5 à 19,5 au bout de 45 secondes environ. Nous savons que c'est à ce moment qu'est généralement atteint le maximum. L'aiguille de la seringue a été laissée dans la veine, on pousse une injection de quatre gouttes, il se produit encore une élévation qui atteint 22 au bout de 40 secondes environ.

Puis la descente s'opère, et lorsque la pression est revenue à 13, à peu près au même niveau qu'elle avait avant la première injection, on refait une injection de quatre gouttes et l'on voit la pression s'élever et attein-

dre 18,5. Puis la pression redescend : le maximum est déjà moins élevé, le cœur est fatigué et ne réagit plus si bien. L'hypotension se produit ; on note 8,5 ; on refait une nouvelle injection de quatre gouttes et on note un maximum de 15,5.

Nous résumons dans le tableau suivant les chiffres obtenus. Voir les tracés des planches. N^{or} XI, XII.

	Pression au moment de l'injection	Maximum obtenu	Nomb. de cent cubes d'élé- vation
1 ^o Injection. . . .	11,5	19,5	8
2 ^o Injection à l'acmé. . .	19,5	22	2,5
3 ^o Injection à la fin de la descente. . .	13	18	5
4 ^o Injection à l'hypo- tension.	8,5	15,5	7

Que peut-on conclure de ces chiffres et de ceux donnés plus haut : qu'il n'y a pas d'accumulation quand on emploie une dose d'environ 0 gr. 000 016 par kilog. car la dernière injection ne produit pas une élévation de pression plus grande que la première. Que plus la pression est élevée, moins on obtient d'élévation, qu'on tend donc vers un certain maximum limite.

Qu'enfin l'adrénaline se détruit au fur et à mesure que la pression s'élève. Lorsqu'on est à l'hypotension toute l'adrénaline doit être détruite ; on obtient alors par une nouvelle injection, une élévation semblable à la première injection. Nous n'avons dans les chiffres

donnés plus haut pour l'injection à l'hypotension qu'une élévation de 7 centimètres, alors que la première injection a donné une élévation de 8 centimètres, mais dans toutes nos expériences du même genre, nous avons une élévation plus faible à l'hypotension, et nous en donnons comme cause la fatigue et l'intoxication du cœur.

Il est certain que si l'on injecte de fortes doses, comme l'a fait Batelli, (plus de 0,003 par kilog.), après une forte élévation (l'élévation maxima) durant quatre minutes environ, on peut retrouver encore de l'adrénaline dans le sang alors que la pression est retombée au-dessous de la normale. On a même une forte hypotension. Mais une autre injection ne produit plus d'élévation. En effet cette dose considérable d'adrénaline place l'expérimentateur en présence d'un véritable cas pathologique ; l'animal est intoxiqué, son cœur est surmené, ses fonctions sont ralenties : tout cela explique bien la présence d'adrénaline dans le sang, en forte quantité, sans élévation de pression.

Batelli, dit lui même, dans le même article, que si les doses injectées sont faibles, on ne retrouve plus d'adrénaline dans le sang après abaissement de la pression.

Nous citons maintenant l'hypothèse que certains auteurs ont faite à propos de l'hypotension consécutive à l'injection intra veineuse : ils ont voulu voir là le résultat de l'action d'une substance antagoniste de celle qui élève la pression artérielle. Ces auteurs injectaient l'extract capsulaire, et ils pensaient que cette substance hypotensive avait son effet masqué au début

par la substance hypertensive, cette dernière ayant une action d'une durée moindre. Dubois a même isolé de l'extrait capsulaire une substance insoluble dans l'alcool à 90° qui produirait une vaso-dilatation générale. Metzger de son côté prétend qu'au moyen de l'alcool à la température de 0° on peut séparer une substance abaissant la pression. Mais en injectant le principe actif des surrénales, l'adrénaline, que l'on regarde comme une substance de formule définie, on obtient une hypotension. Nous croyons qu'il faut voir dans cette hypotension une réaction générale de l'organisme.

Injection intra-artérielle d'adrénaline.— Si au lieu d'injecter dans la veine on injecte dans l'artère, et si la dose employée a été relativement forte, le double, par exemple, de celle injectée ordinairement dans la veine, soit 0 gr. 000 032 par exemple, on verra, de même que pour l'injection intra-veineuse, la pression s'élever, le cœur augmenter d'énergie. On obtiendra pour ainsi dire la même courbe que celle produite par l'injection intra-veineuse. Le ralentissement du cœur serait peut-être moindre.

Langlois, qui se servait de l'extrait capsulaire, dit dans ses conclusions que l'injection poussée dans une artère périphérique produit le même effet que dans la veine. Cela est vrai pour de fortes doses, mais si l'on injecte des doses faibles, l'on verra que le résultat obtenu pour l'artère n'est pas comparable à l'effet produit dans la veine.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus :

Poids du chien	Dose injectée dans	Pression initiale	Maximum	Durée	Hypo- tension	Nombre de centimètres d'élévation	Observations
Exp. I. 15 kilog.	1/4 mm. artère fémorale.	9.5	9.5	0	0	0	On a attendu 10 minutes entre les deux injections.
	1/4 mm. veine fémorale.	11	23.5	3'	2.5	12	
	1/4 mm. artère fémorale.	10.5	10.5	0	0	0	
Exp. II. 16 kilog.	1/4 mm. veine fémorale.	15.5	32.5	3'	4	17.50	Les injections ont été faites de 10 minutes en 10 minutes.
	1/4 mm. artère fémorale.	12.5	12.5	0	0	0	
	1/4 mm. veine fémorale.	12.6	24.5	2 1 2	4	12.5	
Exp. III. 15 kilog.	1/4 mm. artère fémorale.	13.5	13.5	0	0	0	Le chien ne réagit pas à la dose de 1/4 de milli- gramme. C'est, du reste, un chien âgé.
	1/4 mm. veine fémorale.	13.5	13.5	0	0	0	
	1/4 mm. artère fémorale.	13	17	3'	0	4	
	1/4 mm. veine fémorale.	14	22	3'	5	8	

Poids du chien	Dose injectée dans	Pression initiale	Maximum	Durée	Hypo- tension	Nombre de centimètres d'élévation	Observations
Exp. IV 17 kilog.	1/4 mm. veine fémorale.	14.5	20	2 1/2	2	5.5	Ce chien était atteint de péricardite tuberculeuse, à la première injection on a en- tendu nettement un souffle systolique. Le tracé présente de grandes oscillations.
	1/4 mm. artère fémorale.	14.5	14.5	0	0	0	
	1/4 mm. artère fémorale.	14.5	14.5	0	0	0	
	1/2 mm. artère fémorale.	13.5	13.5	0		0	
Exp. V 7 k. 500	1/2 mm. veine fémorale.	10.5	25	3'	1	14.5	
	1/2 mm. artère fémorale.	10.5	14.5	5'	6	9	
	1/2 mm. veine fémorale.	4.5	9	2 1/2	1	5.5	
Exp. VI 13 kilog.	1/2 mm. artère fémorale.	13	22.5	6'	0	9.5	
	1/2 mm. veine fémorale.	13	28	3' 1/2	2.5	15	

Les Tracés des Planches nos I, II, III, IV, V, montrent la différence d'élévation produite par des doses égales dans la veine et dans l'artère.

Comme on le voit d'une manière très nette, la même dose dans l'artère n'est pas suffisante pour obtenir la même élévation qu'elle produit dans la veine.

Ainsi dans l'expérience II, un quart de milligramme dans la veine produit une élévation de 32,5 avec une pression initiale de 15,5, c'est-à-dire 17,5 d'élévation, et la même dose ne donne rien dans l'artère. On ne peut pas objecter que l'animal est fatigué par la première injection, puisqu'une nouvelle injection dans la veine fait monter la pression de 12,5 à 24,5.

Si l'on injecte, comme dans l'expérience V une dose plus élevée par rapport au poids de l'animal, un demi-milligramme, on a un maximum de 25 dans la veine, mais seulement de 19,5 dans l'artère.

Mais si l'on injecte des doses très fortes, on arrive au maximum que le cœur puisse donner, et on obtient les mêmes chiffres pour l'injection intra-artérielle que pour l'injection intra-veineuse. C'est ce qui avait empêché de voir aux différents expérimentateurs, les différences que nous avons obtenues.

Une partie de l'adrénaline est donc arrêtée ou détruite avant de parvenir au cœur lorsqu'on l'injecte par l'artère. Or le muscle est la barrière que doit traverser l'adrénaline pour se rendre au cœur. Il est donc logique de penser que c'est à son niveau que l'adrénaline est détruite ou modifiée.

D'autres expériences dans le cours de cette thèse viendront à l'appui de cette hypothèse lorsque nous dirons comment se comporte l'adrénaline en présence des produits de fatigue musculaire.

Nous avons fait de cinq minutes en cinq minutes des injections de un quart de milligramme dans l'artère fémorale et dans le bout périphérique de la carotide pour voir si nous obtenions des élévations de plus en plus fortes et s'il y avait accumulation de l'adrénaline. Les chiffres que nous donnons plus bas montrent que non, et que, comme pour la veine, il n'y a pas de doses cumulatives.

Chien de 10 kilog. Injections dans artère fémorale de 1/4 de mm.

1° Injection	Élévation de	11, à 13,	soit 2,
2° —	—	10,5 à 13,	— 2,5
3° —	—	12, à 13,7	— 1,7
4° —	—	11, à 15,5	— 2,5
5° —	—	11,5 à 11,5	— 0.

Une injection consécutive de 1/4 de mm. dans la veine fémorale donne une élévation de 12,5 à 18 soit 5,5.

Chien de 11 kilos. Injections de un quart de milligramme dans la carotide.

1° Injection	Élévation de	11,5 à 12,5	soit 1
2° —	—	12,2 à 11,5	— 2,3
3° —	—	11,8 à 14	— 2,7
4° —	—	12 à 14,5	— 2,5

L'injection consécutive dans la veine saphène donne une élévation de 12,5 à 16,5 soit 4 cm. de Hg.

Il est à remarquer que l'injection dans la veine consécutive à des injections intra-artérielles, donne une élévation moins forte qu'une injection intra-veineuse primitive chez un chien normal. La cause probable en est la fatigue, et plutôt l'intoxication, car les élévations obtenues par les injections intra-artérielles n'ont pas été assez élevées pour fatiguer le muscle cardiaque.

CHAPITRE IV

Action de l'adrénaline sur les différents tissus.

(Tissu sous-cutané, foie, intestin, sang et rein).

Tissu sous-cutané. — Langlois avait déjà fait remarquer que l'extrait surrénal en injection sous-cutanée n'avait pas d'effet sur la pression.

Nous avons injecté par la voie sous-cutanée des doses considérables allant jusqu'à un demi-milligramme par kilog. d'animal, nous n'avons généralement observé aucune élévation de pression: dans un seul cas une injection sous-cutanée de cinq milligrammes à un chien pesant 20 kilos nous a donné une légère élévation de pression (deux centimètres de mercure). Les viscères n'ont présenté ni modification circulatoire apparente, ni tendance particulière à l'hémostase.

De nombreux auteurs, et tout dernièrement Lœper, ont signalé que l'adrénaline injectée sous la peau, même aseptiquement, peut déterminer des lésions locales: décollements, mortifications et escarres très étendues.

Nous croyons pouvoir donner comme cause de ces lésions l'acidité de la solution employée et non l'adrénaline. Certains auteurs n'ont jamais pu produire d'es-

carres. Garnier dit ne jamais en avoir observé. Nous en avons eu quelques cas, alors que nous nous servions d'une solution dont l'acidité était trop forte ; tandis que nous avons pu injecter des doses considérables d'adrénaline en solution dans l'eau distillée et injectée de suite, avant qu'il ne se soit produit d'oxydation, sans avoir jamais d'escarres. Chez un chien, nous avons fait pendant près de deux mois des injections sous-cutanées quotidiennes de trois à six milligrammes en solution dans l'eau sans avoir jamais d'escarres. Il est bien entendu que nous agissions le plus aseptiquement possible. Garnier a en effet démontré expérimentalement que si l'on injectait d'abord sous la peau de l'adrénaline et ensuite une culture de streptocoques, on obtenait des gangrènes étendues. Garnier explique ces faits par la combinaison de la vaso-constriction avec l'action des toxines streptococciques. Nous avons observé des résultats analogues lorsque nous injectons de la toxine diphtérique mélangée à une solution d'adrénaline.

Foie. — Langlois dans deux communications postérieures à sa thèse a démontré que le foie est un organe destructeur de la substance active des capsules surrénales.

Dans la première communication, il a fait voir que la macération du tissu hépatique neutralise l'extrait capsulaire. Dans la seconde, avec Athanasin, il nous a appris par une expérience très élégante réalisant la suppression fonctionnelle du foie, que cette suppression du foie avait pour résultat de prolonger l'hyper-

tension produite par l'extrait capsulaire. Il a montré aussi que l'injection d'extrait capsulaire produisait une élévation moindre dans la veine mésentérique que dans la veine jugulaire.

Nos recherches ont confirmé ces résultats en employant l'adrénaline. En effet si l'on pousse une dose de 0 gr. 000 016 d'adrénaline par kilog. en injection dans la veine mésentérique, et que l'on fasse par conséquent traverser le foie à cette substance, l'élévation de pression est nulle dans la plupart des cas ou excessivement faible dans les autres, 1 centimètre Hg environ.

Avec une dose double, on obtient une élévation plus forte d'environ 9 centimètres de Hg. Mais cette élévation est toujours inférieure à celle déterminée par l'injection poussée dans une veine périphérique d'une dose moitié moindre ou d'une dose égale poussée dans une artère.

Nous donnons ici quelques chiffres.

1^o EXPÉRIENCE. — *Chien de 10 kilog.*

Injection dans la veine fémorale de 0 mm 25.

Pression initiale. 11,3

Maximum obtenu. 20

Soit une élévation de 8 cm³ 5 Hg.

Injection dans la veine mésentérique de 0 mm. 25.

Pression initiale. 10,2

Maximum. 11,2

Soit une élévation de 1 cm³ Hg,

Injection dans la veine mésentérique de 0 mm. 50.

Pression initiale. 8,5

Maximum. 12,2

Soit une élévation de 3,7 cm³ Hg.

Injection de 0 mm. 25 dans la veine saphène.

Pression initiale. 7,5

Maximum. 14,5

Soit une élévation de 7 cm³ Hg.

Les injections ont été faites de dix en dix minutes.

2° EXPÉRIENCE. — *Chien de 15 kilog.*

Injection de 0 mm. 25 dans le bout périphérique de la carotide.

Pression initiale. 10

Maximum. 18,5

Soit une élévation de 8 cm³ 5 de Hg.

Injection de 0 mm. 25 dans une veine mésentérique.

Pression initiale. 10

Maximum. 13

Soit une élévation de 3 cm³ Hg.

Nous avons répété plusieurs fois ces expériences et nous avons toujours obtenu les mêmes résultats.

Batelli a fait une expérience qui montre bien aussi l'action du foie sur le principe actif des capsules surrénales.

Cet expérimentateur a fait une circulation artificielle

du foie et y a fait passer du sang défibriné additionné d'adrénaline dans la proportion de 1 p. 300 000.

Or, après un seul passage à travers ce foie isolé, ce même sang n'avait plus d'action sur la pression artérielle lorsqu'on l'injectait dans la jugulaire d'un lapin.

Intestin. — L'injection dans le bout périphérique d'une artère mésentérique, qui fait traverser à l'adrénaline et la paroi intestinale et la glande hépatique, ne produit aucun effet alors que la dose est de 0 gr. 000 016 par kilog. ; l'injection d'une dose double et même d'une dose quadruple reste également sans effet.

EXPÉRIENCE I. — *Chien de 15 kilog.*

L'injection de 0 mm.5 dans la carotide produit une élévation de 10,5 à 22 soit 9 cm. 05.

Injectons dans le bout périphérique d'une artère mésentérique.

1°	Injection de 0 mm. 25	sans effet
2°	— de 0 mm. 25	sans effet
3°	— de 0 mm. 5	sans effet
3°	— de 1 mm.	sans effet

Les injections ont été faites de cinq en cinq minutes.

EXPÉRIENCE II. — *Chien de 10 kilog.*

Quatre injections de cinq minutes en cinq minutes de un quart de milligramme dans le bout périphérique d'une artère mésentérique ne produisent aucune élévation de pression. Une cinquième injection dans la veine mésentérique donne une élévation de pression de 1,8. Une sixième injection de un demi-milligramme dans une veine mésentérique fait monter la pression de 8,5 à 12,2 soit 3,7. Une septième injection dans la veine saphène donne une élévation de 7 cm de Hg.

L'adrénaline est donc détruite aussi au niveau de la paroi intestinale.

La Planche n° XVII représente un tracé de quatre injections successives de 1/2 mm. dans le bout périphérique d'une artère mésentérique.

Action de l'Adrénaline sur le Sang. — Blum a signalé le premier que l'injection d'extrait surrénal provoquait de la glycosurie. Bouchard et Claude ont signalé aussi la glycosurie consécutive à l'injection d'adrénaline dans les veines chez le lapin; elle apparaît une demi-heure après l'injection. Nous avons analysé systématiquement pendant un certain temps les urines des chiens en expérience à qui nous avons injecté des fortes doses d'adrénaline dans le but de provoquer la glycosurie. Nous n'en avons jamais obtenu. Les urines réduisaient bien la liqueur de Fehling mais ne déviaient pas le polarimètre.

En tout cas Zulger, Metzger et dernièrement Lœper et Crouzon ont montré que l'injection d'extrait surrénal ou d'adrénaline produisait une hyperglycémie. Lœper et Crouzon disent que cette hyperglycémie peut atteindre à la suite d'une injection intra-veineuse de VI gouttes de la solution à 1 p. 1000, 2 gr. 80 à 3 gr. 10 chez le lapin. Ces auteurs l'ont aussi constatée après une injection sous-cutanée de 1 milligramme chez l'homme.

Cette hyperglycémie s'accompagnerait, d'après ces mêmes auteurs, d'une exagération de la fonction amylogénique du foie, car la réaction iodée le montre plus riche en glycogène que normalement.

Lépine et Boulud ont observé que l'injection intra-veineuse d'adrénaline faisait perdre au sang la plus grande partie de son pouvoir glycolytique pendant plusieurs heures.

Herter pensait que la glycosurie qu'il avait observée à la suite d'injections intra-veineuses d'adrénaline pouvait provenir d'une action de cette substance sur le pancréas, parce que après le badigeonnage de cet organe avec la solution à 1 p. 1000 d'adrénaline on observait de la glycosurie. Mais Lépine, après avoir enlevé le pancréas, a obtenu immédiatement après l'injection intra-veineuse d'adrénaline une glycosurie qui ne différait en rien de celle observée chez le chien non dépancréaté.

Lœper et Crouzon ont remarqué la diminution des ferments du sang, lipase et amylase, à la suite d'une dose moyenne d'adrénaline aussi bien chez l'homme que chez l'animal. D'après eux, le nombre des globules

rouges qui augmente dans les premières heures, sans doute du fait de la vaso-constriction, diminue toujours, même si la dose est minime, chez l'homme et chez l'animal et cette diminution persiste quelques jours. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse quelquefois. Le sérum ne subit pas de modification. Le nombre des hémato blasts s'élève et peut atteindre un million quatre jours après l'injection. Enfin une leucocytose extrêmement marquée se produit au bout de vingt quatre à trente-six heures et dure environ trois jours.

MM. Lœper et Crouzon insistent sur ce fait que cette leucocytose est plus marquée chez l'addisonien et chez l'animal décapsulé. La leucocytose est d'abord polynucléaire puis bientôt s'accroît la proportion de macrophages et d'éléments lymphoïdes avec une légère éosinophilie terminale. La mononucléose et l'éosinophilie seraient plus précoces et plus marquées chez l'addisonien que chez l'individu normal, et cette distinction pourrait servir de diagnostic. Mais ces phénomènes hématologiques, se modifient d'après Lœper et Crouzon si l'on fait des injections quotidiennes, et l'hyperglycémie, les variations des ferments, la leucocytose deviennent faibles ou nulles pour une même injection, et ne sont plus proportionnelles pour des injections progressives. Mais la mononucléose est plus précoce et la diminution des globules rouges s'exagère. L'adrénaline posséderait donc, d'après ces auteurs, une action globulicide et une action excito-leucocytaire.

Lœper a constaté que les organes hématopoiétiques des lapins soumis à des injections répétées présentaient

dans une première phase l'apparition d'un grand nombre de myélocytes granuleux (moelle osseuse, rate et thymus) ; dans une deuxième phase, l'animal étant plus entraîné, la réaction de la moelle osseuse se modifie, les mononucléaires lymphoïdes, plasmazellen, augmentent tandis que les hématies nucléées et les myélocytes diminuent. La rate s'hypertrophie.

Nous n'avons pas vérifié ces faits, mais nous pensons que l'acidité de la solution de chlorhydrate d'adrénaline pourrait bien ne pas être étrangère à ces résultats. Il serait bon de vérifier si par des injections témoins d'une solution aqueuse possédant le même titre en acide que la solution d'adrénaline on n'obtiendrait pas des effets analogues.

Si nous ne sommes pas affirmatif sur la production d'une véritable glycosurie, nous avons observé souvent l'albuminurie passagère à la suite d'injection intra-veineuse d'adrénaline. Cette albuminurie peut être considérable. Nous avons aussi observé de l'hématurie.

Nous signalerons en passant les deux faits suivants : un chien à l'arrivée au Laboratoire présentait une légère opacité du cristallin, qui augmenta rapidement quand il fut soumis à des injections quotidiennes sous-cutanées d'adrénaline. Ce fait attira notre attention sur l'appareil oculaire de nos animaux et à l'arrivée au Laboratoire nous les examinâmes tout particulièrement à ce sujet. Or l'un de nos chiens qui était arrivé indemne présenta une cataracte après une dizaine d'injections. Nous ne pouvons dire s'il ne s'agit là que d'une coïncidence ; en tout cas, les cobayes et les

lapins que nous avons soumis à des injections quotidiennes n'ont jamais présenté de lésions oculaires.

Athérôme aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines.

Gilbert et Lion démontrèrent en 1889 que l'on pouvait amener le développement d'une artérite dont l'aorte était le siège de prédilection, en inoculant au lapin un bacille recueilli dans un cas d'endocardite maligne.

Depuis, de nombreux expérimentateurs ont essayé de réaliser avec plus ou moins de réussite les lésions de l'artérite et de l'athérôme artériel.

Josué dernièrement a montré que l'injection intra-veineuse d'adrénaline à petites doses répétées pendant longtemps déterminait la formation de plaques calcaires de l'aorte chez le lapin.

Josué injectait trois gouttes de la solution d'adrénaline à 1 p. 1000 ; au bout de huit injections faites en l'espace de cinq semaines l'aorte thoracique présentait une plaque calcaire de 1 centimètre de long sur 2 millimètres de large. Un autre lapin après seize injections présenta un cœur très augmenté de volume et une aorte ayant six plaques calcaires. Un troisième lapin qui avait reçu vingt injections de trois gouttes de la solution à 1 p. 1000 présentait des lésions encore plus intenses. Après Josué, Lœper signala aussi la formation de plaques athéromateuses après injections répétées d'adrénaline dans les veines.

Nous avons contrôlé ces faits chez des lapins à qui nous injections des doses croissantes d'adrénaline dans les veines et nos expériences nous permettent d'apporter une confirmation absolue des résultats obtenus par Josué et Løper.

Nous avons fait trois lots de lapins de poids sensiblement égaux.

Le premier lot était soumis à des injections d'adrénaline à 1 p. 1000.

L'accoutumance nous permit de leur injecter cinq à six gouttes tous les deux à trois jours pendant trois mois. Chaque lapin reçut en tout pendant ces trois mois 7 milligrammes et $1/2$ d'adrénaline.

Au second lot nous injections le même nombre de gouttes que chez les lapins du premier lot, d'une solution ayant le même titre en H Cl que notre solution d'adrénaline.

Enfin le troisième lot, était le lot témoin, c'est-à-dire des lapins ayant la même nourriture que ceux des deux autres lots.

Seul le premier lot présenta des lésions athéromateuses et un cœur hypertrophié. Tous les lapins de ce lot avaient diminué de poids. Il va sans dire que nous injections avec toutes les précautions possibles d'asepsie et que nos solutions étaient stérilisées.

L'adrénaline possède donc une action irritative particulière sur les artères, et comme le fait remarquer Josué il sera important de vérifier les capsules surrénales à l'autopsie des athéromateux, car les surrénales déversant dans l'organisme l'adrénaline, pourraient

bien jouer un rôle important dans la production des lésions athéromateuses.

Action de l'adrénaline sur le rein. — Bardier et Frenkel ont montré qu'une dose très faible d'extrait aqueux de capsales surrénales 0 gr. 002 modifiait presque instantanément l'écoulement de l'urine, qui, dès la 20^e seconde après l'injection, se ralentissait d'une façon considérable ; quelquefois même tout à fait, mais pour un temps très court, deux à trois minutes.

On observait ensuite une accélération de l'écoulement. Bardier et Frenkel soutiennent que l'effet sur la sécrétion urinaire est indépendant des modifications de la pression générale et que l'accélération de la diurèse persiste alors que la pression est revenue à la normale.

Les changements de volume du rein, enregistrés au moyen de pléthysphymographes ont montré une marche parallèle à celle de l'écoulement de l'urine, lorsqu'il y a arrêt de l'écoulement on note une vaso-constriction intense du rein. La vaso-constriction cessant, l'écoulement reprend. Bardier et Frenkel ont signalé en outre une vaso-dilatation consécutive qui a une durée plus longue que celle de la vaso-constriction.

Nous avons observé plusieurs fois, chez les chiens en expérience, de l'anurie persistant environ vingt quatre heures. L'urine qui faisait suite contenait presque toujours de l'albumine.

Action sur la respiration. — L'injection intra-veineuse d'une dose moyenne de 0, 000 016 d'adrénaline

agit, ainsi que l'ont signalé de nombreux auteurs, sur la respiration, qu'elle rend plus superficielle, diminuant l'amplitude des mouvements respiratoires. L'inspiration est courte, l'expiration très prolongée. On a noté des pauses expiratoires. Le nombre des respirations est d'abord diminué à la première minute qui suit l'injection, puis augmenté jusqu'à la troisième pour revenir progressivement ensuite à la normale.

A doses plus élevées on peut observer un arrêt des mouvements respiratoires, le cœur battant encore. Lépine dit que la respiration artificielle ne peut faire reparaitre les mouvements respiratoires arrêtés par des doses trop élevées d'adrénaline. Nous avons observé plusieurs fois de ces syncopes respiratoires, mais toujours nous avons pu ranimer le chien par la respiration artificielle et les tractions rythmées de la langue. Un de nos chiens, au cours d'une expérience, a eu trois syncopes de ce genre et a survécu.

Il ne faut pas confondre cette syncope avec celle du cœur que l'on observe au moment de l'élévation de pression et qui est produite, d'après Livon, par une solution oxydée. Toutes les syncopes cardiaques de ce genre que nous avons observées ont été mortelles.

Le cœur s'arrête et la pression tombe brusquement et ni la respiration artificielle, ni le marteau de Mayor ou l'électricité ne peuvent ranimer l'animal.

Nous donnons (Planche XX) un tracé où l'on peut observer ce phénomène. La mort a été causée par une injection de $3/4$ de mm. dans l'artère fémorale.

CHAPITRE V

Toxicité et Action antitoxique de l'Adrénaline

On sait depuis longtemps que l'extrait aqueux de capsules surrénales est pourvu de propriétés toxiques.

Pellucani l'avait déjà signalé en 1879 et plus tard en 1883 il s'occupa avec Foa de cette question. En 1889 Alezais et Arnaud après de nombreuses expériences concluaient que la substance des capsules surrénales ne contenait aucun principe toxique à l'état frais. Tizzoni, la même année, affirme « que la substance vénéneuse des capsules surrénales n'existe pas toute formée pendant la vie et qu'elle se produit seulement quand les éléments qui constituent le parenchyme de l'organe sont soustraits aux conditions naturelles de leur existence. » Puis viennent les travaux de Cybulski, de Langlois et Abelous qui prouvent l'action toxique de l'extrait surrénal. Gluzinski étudie comparativement l'action des extraits glycéринés des différents organes (rate, foie, pancréas, capsules surrénales). D'après cet auteur, c'est l'extrait surrénal qui est le plus toxique ; un gramme de cet extrait tue un lapin, alors qu'il faut de 10 à 12 grammes d'extrait des autres organes pour amener la

mort. Cet auteur avait déjà vu que l'injection sous-cutanée d'extrait surrénal ne produisait la mort qu'à fortes doses et qu'il fallait un laps de temps plus grand que par l'injection intra-veineuse.

Gourfein traitant par l'alcool le précipité glycéринé de l'extrait capsulaire en sépare deux groupes de substances. Les premières qui sont insolubles dans l'alcool ne sont pas toxiques, les autres qui sont solubles, sont très toxiques.

Dubois enfin s'est occupé des variations de toxicité des extraits et a vu que ces variations étaient en rapport avec l'état des capsules employées et de l'état de l'animal injecté.

Le principe actif des surrénales découvert, on a étudié sa toxicité, et il est curieux de noter que son inventeur, J. Takamine, trouve que son produit est dépourvu « d'action irritante, toxique ou nuisible (injurious) ». La vérité est loin de là.

Nous donnons tout d'abord les résultats obtenus par Batelli qui a étudié la toxicité de l'adrénaline en injections sous-cutanées et en injections intra-veineuses chez différents animaux.

En injections hypodermiques chez le lapin une dose de 0 gr. 002 de chlorhydrate d'adrénaline par kilogramme n'a jamais occasionné la mort. Une dose de 0 gr. 004 par kilogramme est rarement mortelle. Une dose de 0 gr. 010 par kilogramme est toujours mortelle.

Chez le cobaye une dose de 0 gr. 002 par kilogramme n'a jamais provoqué la mort. Une dose de

0 gr. 004 par kilogramme est rarement mortelle. Une dose de 0 gr. 006 par kilogramme d'animal est le plus souvent mortelle. Finalement une dose de 0 gr. 010 par kilogramme est toujours mortelle.

La toxicité de l'adrénaline est donc sensiblement la même chez le lapin et le cobaye.

Chez la grenouille, les résultats sont différents. Cet animal est environ dix fois moins sensible à l'action de l'adrénaline que le cobaye et le lapin. En effet, une dose de 0 gr. 10 par kilog. n'est jamais mortelle, une dose de 0 gr. 25 n'est le plus souvent pas mortelle et il faut arriver à 1 gramme par kilog. pour amener la mort.

En injection intra-veineuse, Batelli a vu chez le cobaye qu'une dose de 0 gr. 00005 d'adrénaline par kilog. n'est pas mortelle. Une dose de 0 gr. 0001 par kilog. n'est pas toujours mortelle, une dose de 0 gr. 0002 est toujours mortelle.

Chez le lapin, d'après Batelli, la dose varie suivant la veine injectée. Pour obtenir un effet mortel, il faut injecter dans la fémorale une dose double ou triple à celle injectée dans la jugulaire. Ceci se comprend puisque nous avons démontré que l'adrénaline était détruite ou modifiée au niveau du muscle.

Dans la fémorale, l'adrénaline n'a jamais été mortelle après une dose de 0 gr. 0001 par kilog. Une dose de 0 gr. 0002 est rarement mortelle ; 0 gr. 0004 l'est le plus souvent et 0 gr. 0006 l'est toujours.

Dans la jugulaire du lapin on obtient les mêmes chiffres que pour le cobaye.

Nous avons expérimenté chez le chien et la toxicité nous a paru très variable pour cet animal. En effet dans un cas nous avons pu injecter sans inconvénient par voie veineuse un demi-milligramme par kilog. tandis que dans un autre cas deux centièmes de milligramme par kilog. ont déterminé la mort subite avec dilatation aiguë du cœur et chute immédiate de pression. Nous avons du reste obtenu plusieurs fois avec des doses minimes la mort subite au commencement ou au summum de l'élévation de pression. Nous en donnons un tracé. Planche XIX.

Ce fait a déjà été remarqué par Oliver et Schæfer avec l'extrait capsulaire et plus récemment par Amberg, par Livon. Nous devons signaler un cas où le chien était atteint de péricardite tuberculeuse et où la dose mortelle fut très inférieure à la moyenne. Ce chien pesait 15 kilos et nous avons injecté en tout un milligramme en quatre injections espacées entre elles de quinze minutes environ.

Ce fait doit rendre prudent lorsqu'on administre de l'adrénaline à un cardiaque.

Après l'injection d'une dose forte mais non mortelle on observe de la dyspnée, un affaiblissement de la sensibilité, des réflexes et des mouvements volontaires une paralysie du train postérieur.

D'après Batelli, la mort peut être attribuée à deux causes : l'œdème aigu du poumon et les trémulations fibrillaires du cœur.

Il est certain que c'est la première cause qui est la plus fréquente, la mort survient dans ce cas au bout

d'un quart d'heure. Lorsque la mort est causée par les trémulations fibrillaires du cœur, c'est que la dose a été généralement plus forte et la mort survient en cinq ou six minutes. Ces trémulations fibrillaires du cœur s'observent au moment où la pression sanguine tend à revenir à la normale. Batelli s'est assuré que c'était bien ces trémulations fibrillaires du cœur par l'inspection directe de cet organe après ouverture du thorax. Nous-même l'avons aussi observé plusieurs fois.

Chez l'homme on a souvent noté des petits accidents, vertiges, syncope, pâleur exagérée de la face, palpitations cardiaques (arythmies, convulsions, von Fuerth ;⁵ tremblements chez l'addisonien, Boinet). Carnot faisait prévoir que l'on pourrait avoir des accident plus graves avec ce médicament vu la variabilité des doses toxiques obtenue par nous chez le chien. Deux observations de Boinet que nous rapportons en entier prouvent que l'adrénaline est un médicament dangereux qui ne devrait jamais être employé en injections hypodermiques.

Voici les observations.

Observation 1

Maladie bronzée d'Addison passagèrement améliorée par l'opothérapie surrénale. Tremblement opothérapique. Surmenage. Mort quarante-six heures après une injection sous-cutanée d'un tiers de milligramme d'Adrénaline.

T..., trente-cinq ans, ajusteur, entre le 10 juillet 1902 dans notre service de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu avec tous

les signes classiques d'une maladie bronzée d'Addison. Il reçoit une trentaine d'injections sous-cutanées, soit d'extrait glycériné de capsules surrénales, soit de solution d'Adrénaline Clin, à des doses variant d'un tiers à un demi-milligramme; cinq à dix minutes après ces injections survenait un tremblement prédominant aux extrémités, plus accentué au niveau des doigts des deux mains, mais existant aussi aux membres inférieurs, sur les lèvres et la langue. Peu accentué au repos, il apparaît plus nettement lorsque les mains sont tendues horizontalement, lorsque la jambe est soulevée, lorsque la langue est tirée. C'est un tremblement régulier, menu, à oscillations petites, égales, se renouvelant en moyenne de six à sept fois par seconde.

Ce traitement produit une amélioration si rapide, que nous ajoutons dans un mémoire des *Archives générales de médecine* (1903, p. 985): « Ces résultats si favorables nous permettent d'espérer que, chez ce malade, l'opothérapie amènera une amélioration aussi persistante que celle que nous observons, depuis le mois de juin 1897, chez un autre de nos addisoniens, à qui on a fait deux cent vingt injections sous-cutanées d'extrait glycériné de capsules surrénales. »

Cet espoir a été déçu, car, à la suite d'une grande fatigue et d'une injection sous cutanée d'un tiers de milligramme d'adrénaline, ont éclaté des phénomènes graves qui entraînèrent la mort en quarante-six heures.

Le 1^{er} avril 1903. — Cet addisonien, très amélioré, sortait en permission, se fatiguait; le lendemain matin, à 10 heures, il recevait une injection sous-cutanée d'un tiers de milligramme d'Adrénaline Clin. Dix minutes après, sensation de froid, frisson, tremblement généralisé avec vaso-constriction qui dure plusieurs heures. A 3 heures de l'après-midi, abattement extrême, torpeur assez prononcée; respiration ralentie, longue, pénible; lèvres bleuâtres, visage cyanosé, gêne respiratoire encore accrue par des accès de vive dyspnée: pouls rapide, dépressible, ondulant; arythmie considérable avec crise d'angoisse cardiaque et tachycardie paralytique.

Le 3 avril. — A 11 heures du matin, la température axillaire monte à 40°5; pendant les trois heures suivantes, elle reste à 40°2; à 3 heures de l'après-midi, elle atteint son maximum; 41 degrés, puis elle redescend progressivement à 39°5 (4 heures), 39°1 (5 heures); 38°4 (6 heures); 38°4 (11 heures du soir); 38°3 (minuit, 4 avril); 39°2 (1 heure du matin); 39°1 (3 heures du matin); 38°4 (8 heures du matin, une heure avant la mort).

3 avril. — Asthénie absolue, résolution musculaire complète, prostration extrême; mouvements des membres lents, difficiles, rétreints, incomplets, presque impossibles, sans paralysie vraie; asphyxie plus accusée, cyanose du visage et des lèvres, dyspnée vive et accès de suffocation; respiration bruyante, difficileuse, pénible, sifflante; forte congestion massive des deux poumons; battements du cœur faibles, précipités; affolement cardiaque avec tendances syncopales; pouls petit, irrégulier, très rapide. Dans l'après-midi, diarrhée abondante, profuse, véritable débâcle intestinale; dans la nuit, le coma augmente, l'asphyxie fait des progrès; abondants vomissements bilieux, puis noirâtres. Mort le 4 avril à 9 heures du matin, avec tous les symptômes d'une asphyxie croissante avec collapsus cardiaque.

Autopsie. — *Capsule surrénale droite.* — Volumineuse, elle mesure 5 centimètres sur 3; bosselée, irrégulière, très indurée fibreuse; elle est transformée en une masse fibreuse creusée de petits foyers caséeux, gros comme des petits pois.

Capsule surrénale gauche. — Ses diamètres sont de 4 centimètres sur 3. Son centre est occupé par un foyer caséeux du volume d'un haricot. Elle a contracté des adhérences fibreuses, solides, avec la queue du pancréas. Comme dans tous les cas de mélanodermie accusée, le tissu péri-capsulaire est fibreux, épais, chroniquement enflammé.

Reins. — En outre d'une congestion agonique, ils présentent les traces d'une dégénérescence grasseuse antérieure.

Rate. — Grosse, tuméfiée, un peu diffluente.

Foie. — Il est parsemé sur sa surface et dans sa profondeur de foyers de dégénérescence grasseuse.

Poumon gauche. — Rouge brun, gorgé de sang, atélectasié, extrêmement congestionné ; taches hémorragiques sur la plèvre pariétale.

Poumon droit. — Il est le siège d'une énorme congestion. Son sommet induré, bosselé, présente un noyau gros comme un abricot, dur, fibreux, sclérosé, avec traces d'anciens tubercules cicatrisés.

Cœur. — Petit ; myocarde pâle, couleur cuir de Cordoue, mou ; il paraît atteint d'altérations dégénératives en masse.

Centres nerveux. — Ils sont fortement congestionnés. L'hyperémie est surtout considérable au niveau du *bulbe* et de la *protubérance*.

Observation 2

Maladie bronzée d'Addison. Forte fatigue. Injection sous-cutanée d'un milligramme d'Adrénaline. Mort rapide.

V..., négociant, cinquante-cinq ans, présente, six mois après une atteinte de grippe, tous les signes caractéristiques de la maladie bronzée d'Addison. Habitant la campagne, il était obligé de se fatiguer pour venir, en ville, se faire faire une injection sous-cutanée d'un milligramme d'Adrénaline. La première injection fut suivie de malaise, vomissements, petits frissons, sensation de froid avec vaso-constriction des extrémités, tremblement presque généralisé. Huit jours plus tard, après une marche fatigante, une injection identique fut pratiquée par un autre médecin. Cet addisonien mourut deux jours plus tard, avec des phénomènes semblables à ceux que nous avons observés dans le cas précédent. L'autopsie n'a pu être faite.

A l'autopsie des animaux morts intoxiqués par l'adrénaline nous avons trouvé outre l'œdème aigu du

poumon, l'intestin contracté et congestionné, le cœur en systole, des suffusions hémorrhagiques étendues à la surface et sous la muqueuse de l'estomac et en même temps des foyers hémorrhagiques du pancréas. Dans un cas, le pancréas était encore chaud alors que les autres organes étaient déjà refroidis.

Bouchard et Claude ont signalé qu'il était possible de diminuer la susceptibilité des animaux à l'adrénaline et de créer une accoutumance qui permettait de supporter des doses toxiques. Ces auteurs ont pu injecter successivement à quelques jours d'intervalle 0 mm 10, 0 mm 20, 0 mm 30 et même 0 mm 40 par kilogramme dans la veine d'un lapin, alors que la dose mortelle est entre 0 mm 10 et 0 mm 20. L'animal ne présente qu'une parésie passagère. Nous avons observé les mêmes résultats, mais nous n'avons jamais pu dépasser la dose de 0 mm 50 par kilogramme dans la veine, même chez des animaux que nous injectons tous les deux jours depuis trois mois.

Action antitoxique de l'adrénaline. — Langlois et Charrin ont recherché si les capsules surrénales avaient une action antitoxique vis-à-vis des substances toxiques étrangères à l'économie. Ces expérimentateurs opéraient avec la nicotine. Ils prenaient des poids égaux de foie, de rate et de capsules surrénales sur le même animal. Ces organes étaient broyés et mis en contact avec une solution de nicotine. On les laissait macérer vingt heures, on filtrait sur ouate et on injectait dans la cavité péritonéale de cobayes de poids égaux.

La solution de nicotine était ainsi faite : un centimètre cube de nicotine était mélangé à 100 centimètres cubes d'eau distillée, 1 centimètre cube renfermait donc 1 milligramme de nicotine. L'injection de six centimètres cubes de cette solution provoquait la mort du cobaye, la même quantité, mise en macération avec un poids déterminé de substance surrénale n'était plus mortelle.

Nous avons repris les mêmes expériences avec l'adrénaline. Nous mélangions à la même solution de nicotine (1 milligramme par centimètre cube) une solution à 1 p. 1000 de chorhydrate d'adrénaline.

Notre nicotine était plus toxique que celle employée par Langlois. Elle amenait la mort d'un cobaye de 690 grammes à la dose de deux milligrammes.

L'animal mourait en dix minutes environ ; on observait les premières convulsions cinq minutes après l'injection.

Le mélange de la solution de nicotine et de celle l'adrénaline par parties égales présentait encore au bout de 24 heures la réaction de Vulpian et injectée sous la peau de l'oreille d'un lapin provoquait de la vaso-constriction. Quatre centimètres cubes de mélange sont injectés à un cobaye de 600 grammes, l'animal présente des convulsions cinq minutes après l'injection et de la paralysie du train postérieur qui persiste encore une heure après. Mais l'animal survit. Il en est de même pour quatre autres cobayes de poids sensiblement égaux.

Deux autres cobayes de 595 grammes et de 610 grammes survivent, après avoir présenté des convul-

sions et de la paralysie du train postérieur à la suite de l'injection dans la cavité péritonale de quatre centimètres cubes et demi du mélange de nicotine et d'adrénaline.

Cinq centimètres cubes du mélange provoquent la mort de quatre cobayes sur six, et cinq centimètres cubes et demi tuent six sur six.

Nous voyons donc que le mélange d'adrénaline et de nicotine permet d'injecter un tiers de milligramme de plus de nicotine que la dose mortelle. Il faut de plus tenir compte de la toxicité de la solution d'adrénaline. Or deux milligrammes et demi chez le cobaye de 600 grammes (soit plus de quatre milligrammes par kilog.) représentent une dose toxique.

Nous avons obtenu aussi une diminution de la toxicité de cultures virulentes de bacilles d'Eberth, ainsi que celle de toxine diphtérique. L'adrénaline n'a cependant pas de propriétés antiseptiques et l'on peut très bien faire une culture de bacilles d'Eberth ou de coli dans un bouillon contenant 2-3 de solution de chlorhydrate d'adrénaline, la virulence seule en est atténuée, la culture se développe bien et les microbes ne perdent pas leur mobilité, il semble même que cette dernière est augmentée. De plus l'oxydation de l'adrénaline est retardée et une solution d'adrénaline mise à l'étuve s'oxyde moins vite, si elle est mélangée à une culture de microbes.

Devons-nous en conclure que l'adrénaline possède une action antitoxique propre ou qu'elle agit par la vaso constriction qu'elle provoque, ralentissant par cela

même l'absorption du produit toxique. Nous avons vu que la vaso-constriction produite au niveau de l'intestin par l'adrénaline était peu appréciable; d'autre part Langlois dit dans ses conclusions : « les injections de cultures virulentes, ou de toxines des bacilles pyocyanique et diphtérique déterminent des lésions graves des capsules surrénales, souvent même ces organes paraissent seuls touchés.

Si l'intoxication entraîne rapidement la mort, les capsules sont simplement hyperémisées, mais si l'on détermine une intoxication chronique, par l'emploi de faibles doses de toxines à intervalles plus ou moins éloignés, on obtient une hypertrophie considérable, 1 gr. 80 pour un cobaye de 500 grammes au lieu de 0 gr. 30 poids moyen des deux capsules normales.

Ces capsules ne présentent plus la réaction caractéristique du tissu capsulaire (coloration vert foncé avec le perchlorure de fer), injectées sous forme d'extrait aqueux dans la circulation veineuse, elles ne produisent plus l'augmentation de pression que l'on obtient avec l'extrait de capsules normales.

Au début de l'intoxication, au contraire, pendant la période d'hyperactivité, on note quelquefois une exagération de l'action toxique de l'extrait sur la pression.

La disposition de la réaction colorante avec Fe Cl^3 coïncide avec la perte de l'activité de l'extrait. »

Nous pouvons donc penser que les capsules surrénales s'hypertrophient par suite de leur hyperfonction pour déverser une quantité plus grande d'adrénaline qui doit agir par son pouvoir antitoxique sur les bacilles ou leurs toxines.

CHAPITRE VI

L'adrénaline dans ses rapports avec les produits de la fatigue musculaire. Sa formation et sa destruction dans l'organisme.

De nombreux auteurs ont signalé le rapport qu'il y avait entre les phénomènes de la fatigue et les fonctions des surrénales. Chez les addisoniens, la fatigue survient très rapidement et l'on sait qu'un des grands symptômes de la maladie est l'asthénie. Albanèse d'une part et Abelous et Langlois de l'autre démontrèrent presque en même temps, que les animaux décapsulés survivent moins longtemps si on les soumet à un travail musculaire. Albanèse s'appuyant sur ce fait en conclut que les capsules surrénales sont chargées de détruire ou de transformer les substances toxiques produites par le travail musculaire et nerveux. Abelous et Langlois se rallient à ces théories. Pantanetti démontre qu'une injection d'extrait capsulaire augmente le travail musculaire mécanique. Dubois fait voir que chez le rat surmené, la toxicité des capsules augmente. Batelli enfin a tout dernièrement démontré que la quantité d'adrénaline dans les capsules surrénales est influencée par la fatigue. Il expérimentait sur le chien, placé dans

une roue analogue à celle employée par A. Mosso. On faisait tourner l'animal et lorsqu'il était complètement épuisé on le sacrifiait en le saignant, on prenait immédiatement les capsules surrénales et après en avoir fait un extrait aqueux acidifié légèrement par l'acide chlorhydrique, on dosait l'adrénaline par la méthode de Batelli.

Nous donnons ici les résultats obtenus par Batelli.

Animal			Heures de marche	Quantité d'adré- naline pour 1000 kilog. d'animal
—			—	—
N° 1 Chien	de	4.800	10 heures	0 gr. 098 (1)
N° 2 Chien	de	10.800	2 h. 30 min.	0 gr. 067
N° 3 Chien	de	4.200	9 heures	0 gr. 047
N° 4 Chienne	de	6.000	6 h. 15 min.	0 gr. 044
N° 5 Chien	de	5.200	9 h. 30 min.	0 gr. 032
N° 6 Chien	de	9.200	8 h. 30 min.	0 gr. 025
N° 7 Chienne	de	4.600	7 h. 15 min.	0 gr. 022

Ces résultats montrent bien, dit Batelli, qu'à la suite de la fatigue, la quantité d'adrénaline, diminue d'une façon considérable dans les capsules surrénales. Batelli se demande alors de quelle manière on peut expliquer cette diminution de l'adrénaline dans les capsules surrénales. Est-elle détruite ou transformée, par les pro-

1. Le chien n° 1 n'était pas épuisé, il marche encore bien au moment où on l'a retiré de la roue.

duits qui seraient apportés aux capsules par le sang pendant le travail musculaire excessif; ou bien les capsules surrénales déverseraient elles dans le sang l'adrénaline, qui serait employée pour combattre les effets délétères de la fatigue. C'est à cette dernière hypothèse que nous nous arrêtons, car une série d'expériences nous ont toujours montré que la traversée des muscles fatigués diminuait considérablement l'activité de l'adrénaline.

EXPÉRIENCE I. — *Chien de 9 kilog., jeune.*

La pression est prise dans l'artère fémorale droite. On injecte sous la canule qui sert à prendre la pression dans cette artère 0 m. 25, d'adrénaline, soit 0,00277 par kilog. La pression avant l'injection était de 14,8-5. La pression monte graduellement et atteint 24 comme maximum, ce qui fait une élévation de 9 cm. de Hg. On laisse écouler dix minutes, et on électrise au moyen d'un courant faradique pendant une dizaine de minutes les muscles de la patte gauche. On électrisait alternativement chaque groupe de muscles. On avait réglé le courant de façon à obtenir des contractions musculaires vigoureuses. On injecte alors dans l'artère fémorale de la patte électrisée 0,25 d'adrénaline, c'est-à-dire la même quantité que pour la fémorale droite. La pression initiale est de 13 et l'on note un maximum de 18 au bout d'une minute. On a donc obtenu une élévation

de 13 à 18 c'est-à-dire 5 cm. de Hg. On a donc obtenu 4 cm. Hg. de moins qu'à la première injection.

EXPÉRIENCE II. — *Chien de 8 kilog. jeune.*

Injection dans l'artère fémorale droite dans laquelle on prend la pression de 0 m. 25 d'adrénadine soit 0,03 par kilog. La pression initiale est de 12.8. On note un maximum de 21.

On a donc une élévation de 12 à 21 soit 9 centimètres de Hg. On laisse écouler un quart d'heure et on électrise les muscles de la patte du même côté, on injecte la même dose que précédemment. La pression qui était de 13.5 à 13.8 ne varie pas. L'injection de la même dose dans la veine saphène du côté opposé produit une élévation de 25, soit 14 centimètres Hg.

EXPÉRIENCE III. — *Chien de 10 kilog.*

Injection de un demi-milligramme soit 0 mil. 05 par kilog. dans l'artère fémorale droite dans laquelle on prend la pression. On a une élévation de pression qui va de 12 à 23 soit 11 cent. de Hg. On laisse écouler dix minutes et l'on électrise pendant un quart d'heure les muscles de la patte gauche ; on injecte dans l'artère fémorale de cette patte un peu plus d'un milligramme (1 goutte de plus) soit 0,055 par kilog., on a une élévation de 9,5 à 11 soit 2 cent. 5.

On injecte dans la veine fémorale droite 0 m. 25 d'a-

adrénaline (1/4 de milligramme) soit 0,0025 par kilog. c'est-à-dire la moitié de la dose injectée dans l'artère et l'on a une élévation de 11,5 à 22, soit 10,5 de Hg.

Nous avons répété plusieurs fois ces mêmes expériences et nous avons toujours observé une diminution de l'activité de l'adrénaline après son passage dans les muscles fatigués. L'on ne peut objecter que l'animal ne réagit plus, puisque en dernier lieu l'injection d'une dose moindre dans la veine produisait toujours une élévation plus grande que dans l'artère. D'autre part, nous avons observé souvent dans le cours de nos expériences que l'agitation vive de l'animal et ses mouvements de défense sur la table d'opération suffisent parfois à rendre inactive une dose limite d'adrénaline injectée dans les veines.

D'autre part, Batelli a recherché quels changements en quantité l'adrénaline pouvait subir dans les capsules surrénales d'un animal préalablement fatigué et soumis ensuite au repos.

On fatiguait l'animal dans une roue et on le laissait ensuite au repos pendant un temps déterminé ; on le sacrifiait par la saignée et l'adrénaline était dosée dans les capsules par la méthode colorimétrique de Batelli.

Voilà les chiffres obtenus par Batelli :

	Animal	Heures de marche	Heures de repos	Quantité d'adrénaline p. 1000 k. d'animal
N° 1	chien de 7,600 gr.	2 heures	2 heures	0 gr. 172
N° 2	— 10,400 —	2 —	2 h.30m.	0 — 207

N° 3	—	6,500	—	2	—	3 heures	0	—	190
N° 4	chienne de	5,500	—	2 h.30m.	3	—	0	—	220
N° 5	—	6,200	—	3 heures	1 h.40m.	0	—	140	
N° 6	chien de	7,200	—	3	—	3 heures	0	—	174
N° 7	—	4,600	—	4	—	3	—	0	— 140
N° 8	—	9,000	—	4	—	4	—	0	— 130

Ce tableau montre, dit Batelli, que l'adrénaline présente une augmentation, appréciable chez le chien soumis à un travail musculaire, lorsque ce travail est suivi d'un repos de quelques heures.

Batelli émet alors l'hypothèse suivante : à l'état normal, les muscles et le système nerveux produiraient une substance dénommée par Batelli proto-adrénaline qui serait constamment déversée dans le sang ; cette substance n'aurait pas d'action sur la pression, elle serait transformée enadrénaline dans la substance médullaire des capsules surrénales.

La proto-adrénaline serait produite en plus grande quantité pendant le travail musculaire, c'est ce qui expliquerait la surproduction d'adrénaline dans les capsules surrénales.

Mais pourquoi ne pas admettre que les capsules surrénales fabriquent l'adrénaline et en fabriquent en plus grande quantité au moment où l'organisme en a le plus besoin, c'est-à-dire au moment où les produits de la fatigue doivent être neutralisés ?

Formation et destruction de l'adrénaline dans l'organisme. — Cybulski, Langloiset Biedl ont montré que le

sang de la veine capsulaire contenait une substance capable d'élever la pression artérielle, nous savons maintenant que cette substance est l'adrénaline.

Mais cette substance est-elle déversée continuellement par les surrénales pour maintenir le tonus des vaisseaux comme certains auteurs le soutenaient. Levandowski avait observé qu'un lapin acapsulé avait une pression normale et il en concluait que les capsules surrénales ne déversaient pas dans le sang un principe actif.

Langlois et Camus ont démontré de leur côté que chez un chien mono-capsulé l'arrêt de la circulation de la veine de la capsule laissée en place ne modifiait pas la pression ; que la destruction des deux capsules ne déterminait pas une chute immédiate et progressive de la pression. Mais ces auteurs n'acceptent pas l'interprétation de Levandowski, ils ne pensent pas du reste que le principe actif des surrénales soit déversé constamment pour maintenir le tonus des vaisseaux, mais que l'action des capsules surrénales sur la pression sanguine au lieu d'être continue serait seulement éventuelle. Nous nous rangeons à cette opinion et nous pensons que les surrénales déversent l'adrénaline au moment où l'organisme en a besoin soit pour combattre les effets de la fatigue, soit pour combattre ceux de l'infection. Les expériences de Batelli montrant les variations de la quantité d'adrénaline dans les capsules surrénales d'animaux soumis à la fatigue, nos expériences sur l'action des produits de fatigue sur l'adrénaline, les constatations anatomo-pathologiques de Lan-

glois chez les animaux soumis à des intoxications de cultures virulentes ou de toxines, les nôtres relatives à l'action antitoxique de l'adrénaline, nous permettent de soutenir que chaque fois qu'il y a fatigue ou infection il y a production d'adrénaline.

Mais l'adrénaline déversée dans l'organisme est rapidement détruite. Oliver et Schœfer expliquaient l'action passagère de l'extrait surrénal en admettant que la substance active dialysait rapidement des vaisseaux pour aller agir ensuite sur le tissu musculaire strié. Cybulski a le premier émis l'opinion que c'était par un processus d'oxydation que le principe actif se détruisait.

Langlois et Camus ont essayé de détruire l'action de l'extrait capsulaire en le mélangeant avec du sang. L'extrait gardait son action sur la pression même si on le mettait pendant 30 ou 40 minutes à l'étuve à 38 degrés.

Nous avons essayé de détruire l'adrénaline *in vitro*, soit en la mélangeant avec du sang défibriné, soit en la laissant en contact avec des extraits aqueux de muscles normaux ou fatigués. Ce mélange était repris ensuite et injecté dans la veine ; on obtenait toujours le même effet sur la pression qu'avec une même quantité d'adrénaline non mélangée.

Les doses d'adrénaline étaient cependant minimales par rapport à la quantité d'extrait ou de sang afin de se rapprocher le plus possible de l'état physiologique.

Langlois avait vu que le permanganate de potasse enlevait à l'extrait surrénal son activité, le permanganate détruit aussi l'adrénaline mais nous sommes en

présence d'un agent beaucoup trop énergique. Langlois s'est servi aussi de l'ozone. Il faisait barboter dans de l'extrait surrénal pendant 45 minutes un lent courant d'air ayant traversé un ozoniseur de Berthelot : l'extrait surrénal ainsi traité n'agissait plus sur la pression. De l'extrait surrénal mélangé avec du sang d'écrevisse et placé pendant vingt minutes à l'étuve à une température de 34 degrés avait perdu presque tout son pouvoir sphygmo-génique. On n'obtient ces résultats avec l'adrénaline que si l'on opère avec des solutions très étendues et alors dans ces cas on est forcé d'injecter une grande quantité de liquide de façon à faire pénétrer la quantité suffisante d'adrénaline qui doit agir sur la pression.

Aussi dans ces expériences c'est plutôt la réaction de Vulpian que l'action sur la pression qui permet d'affirmer que l'adrénaline est détruite. Certains auteurs ont dit qu'une solution de chlorhydrate d'adrénaline alors qu'elle est brunie c'est-à-dire oxydée, gardait son pouvoir sphygmo-génique, ceci n'est vrai qu'en partie. La solution brunie conserve une action sur la pression parce que toute l'adrénaline de la solution n'est pas oxydée. Mais si l'on a fait passer dans une solution étendue pendant un certain temps un courant d'air azotisé ou que l'on projette quelques cristaux de permanganate de potasse dans une solution de chlorhydrate d'adrénaline : on ne retrouve plus la réaction de Vulpian et on n'obtient plus d'action sur la pression.

L'adrénaline est donc détruite par oxydation. En est-il de même dans l'organisme ? On doit le supposer.

Abelous et Aloy viennent de démontrer la présence dans l'organisme d'un ferment oxydo-réducteur ; il est probable que ce ferment doit entrer pour une partie dans la destruction de l'adrénaline.

CONCLUSIONS

1. — L'adrénaline est une substance cristallisée, ayant des propriétés chimiques définies. Elle se combine aux acides pour donner des bases. On l'extrait des capsules surrénales et principalement de la substance médullaire.

2. — L'adrénaline possède deux réactions caractéristiques : une chimique, qui est la réaction de Vulpian ; l'autre physiologique, qui est son action sphymogénique. L'adrénaline provoque la vaso constriction : en injection sous la peau et sous les muqueuses : en application sous les muqueuses. Cette vaso constriction dure en moyenne un quart d'heure, quelquefois plusieurs heures. Elle est presque toujours suivie d'une vasodilatation.

3. — La vaso constriction produite par l'adrénaline est d'origine périphérique et il est probable que l'adrénaline agit directement sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

4. — Au niveau du poumon, du foie, de l'estomac, du

rein et des capsules surrénales l'injection intra parenchymateuse ou l'instillation ne provoque pas de vasoconstriction. On en obtient une légère au niveau de l'intestin.

5. — En injection intra-veineuse l'adrénaline produit une élévation de la pression artérielle qui ne dure que quatre minutes environ. Cette hypertension est suivie en général d'une hypotension.

6. — Il n'y a pas de doses cumulatives ni dans la veine ni dans l'artère, l'adrénaline est détruite ou modifiée au fur et à mesure qu'elle agit sur la pression.

7. — Pendant l'élévation de pression, l'énergie du cœur est augmentée ainsi que le nombre de ses battements. L'adrénaline augmente aussi la force de contraction du cœur isolé et prolonge la durée de ses battements, et cela indépendamment de l'action des ganglions intracardiaques, puisqu'elle agit de même sur la pointe du cœur qui en est dépourvue. Son action s'exerce donc directement sur la fibre cardiaque.

8. — Pendant le cours de l'élévation de pression la respiration est influencée ; l'inspiration est courte, l'expiration est prolongée.

9. — L'adrénaline est détruite ou modifiée :

a. — Principalement au niveau du muscle, puisque l'injection de la même dose dans l'artère et dans la veine ne provoque pas la même élévation de pression, et que l'élévation la plus élevée est celle obtenue par l'injection intra-veineuse.

b. — L'adrénaline est encore modifiée ou détruite au niveau du foie : l'injection dans une des branches de la

veine porte produisant une élévation moins forte que celle poussée dans une veine périphérique.

c. — Il y a aussi modification ou destruction de l'adrénaline au niveau de la paroi intestinale, car l'injection dans une artère mésentérique produit une élévation moins forte que celle causée par l'injection dans une des branches de la veine porte.

d. — Les produits de fatigue musculaire modifient ou détruisent l'adrénaline : la dose capable d'élever la pression dans l'artère d'un muscle normal n'a plus d'action sur elle quand le muscle est fatigué.

10. — L'adrénaline est une substance toxique, qui ne devrait jamais être employée en injections hypodermiques surtout chez le cardiaque ou l'addisonien.

11. — L'adrénaline, qui n'a pas de pouvoir antiseptique, paraît avoir une action antitoxique vis-à-vis des substances toxiques étrangères à l'économie et vis-à-vis des cultures virulentes et les toxines.

12. — L'adrénaline est détruite dans l'organisme probablement par un processus d'oxydation.

Vu : le Président de la thèse,

GILBERT

Vu : le Doyen

DEBOVE

Vu et Permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Abréviations.

Archives de Physiologie. A. d. P.

Archives italiennes de Biologie. A. i. B.

Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la
Société de Biologie de Paris. B. B.

Capsules surrénales. C. S.

ABEL et CRAWFORD. — On the bloodpressure raising constituent
of the suprarenal capsule (Bull. of the Johns Hopkins
Hôpital, juillet 1897).

ABELOUS. — Physiologie des glandes à sécrétions internes (Revue
générale des Sciences, 1893).

— Greffes de capsules surrénales B. B. 12 nov. 1892.

— Des rapports de la fatigue avec les fonctions des C. S.
A. d. P., oct. 1893.

— Sur l'action antitoxique des C. S. B. B., 15 juin 1895.

ABELOUS et ALOY. — Sur la présence dans l'organisme animal
d'une diastase à la fois oxydante et réductrice B. B.,
5 déc. 1903.

— Sur la nature des réactions opérées par la diastase
oxydo-réductrice de l'organisme B. B., 5 déc. 1903.

ABELOUS et LANGLOIS. — La fatigue chez les addisoniens A. d. P.,
p. 721, 1892.

ADDISON. — On the Constitutional and Local Effects of Disease
of the S. B. London, 1855.

- ALBANÈSE. — Recherches sur la fonction des C. S., A. i. B., 1892, p. 49.
- La fatigue chez les animaux privés de C. S., A. i. B., 1893, p. 338.
- ALDRICH. — A preliminary report on the active principle of the suprarenal glands (Amer. Journal of Physiol., 1901, V, 7, p. 457).
- ALEZAIS et ARNAUD. — Recherches expérimentales sur la toxicité des C. S. Marseille médical, 1889, p. 637, 1890, p. 81, 225.
- Sur les caractères du sang efférent des C. S. Ibidem, 1891, 11, 94, 131, 195.
- ATHANASIN et LANGLOIS. — Du rôle du foie dans la destruction des capsules surrénales. B. B., 12 juin 1897.
- BARDIER ET FROENKEL. — Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale, B.B., 24 juin 1899.
- BATELLI. — Dosage calorimétrique de la substance active des C.S., B.B., 24 mai 1902.
- Préparation de l'adrénaline, B.B., 31 mai 1902.
- Toxicité de la substance active des C.S., B.B., 28 juin 1902.
- Influence des injections intra-veineuses continues d'adrénaline sur la survie des animaux décapsulés, B.B., 18 octobre 1902.
- L'adrénaline dans l'organisme des animaux décapsulés, B.B., 25 octobre 1902.
- L'adrénaline dans le sang des animaux normaux, son dosage, 25 octobre 1902.
- Quantité d'adrénaline existant dans les C.S., de l'homme, 8 novembre 1902.
- Influence de la fatigue sur la quantité d'adrénaline existant dans les C.S., B B., 8 novembre 1902.
- Toxicité de l'adrénaline en injection intra-veineuse, B.B., 15 novembre 1902.

- BATELLI. — Destruction de l'adrénaline in vitro, B.B., 13 décembre 1902.
- Transformation de l'adrénaline dans l'organisme, B.B., 27 décembre 1902.
- BIEDL. — Action de l'extrait de capsules surrénales sur la pression sanguine (Semaine médicale, 1896, p. 87). Studien über Hirncirculation. (Arch. für die gesamte, Physiol., 1897, LXXIII, p.385).
- BLUM. — (Arch für die gesamte Physiol., 1902, XC. p. 625).
- BOINET. — Congrès de médecine interne de Lyon (1894, p. 66.)
- Comptes rendus, académie des sciences, 19 juillet 1897.
- Troubles nerveux et tremblement observé par un addisonien à la suite de trop fréquentes injections d'extrait de C.S., B.B., 11 novembre 1899.
- Du tremblement provoqué par l'opothérapie surrénale (Archives générales de médecine, 1903, p. 982.)
- Dangers de l'adrénaline dans certains cas de maladie bronzée d'Addison, B B., 17 novembre 1903.
- BORUTTAU. — Erfahrung über die Nebennieren (Arch. für die gesamte, Physiol, 1899, LXXVIII, p. 97.)
- BOUCHARD ET CLAUDE. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline (comptes rendus Acad. des sciences, 1^{er} décembre 1902.)
- BRISOT. — L'adrénaline, ses applications en ophtalmologie Thèse de doctorat, Paris 1903.
- BROWN-SÉQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C.S., (comptes rendus Académie des Sciences, 1856.)
- Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C.S., (Archives générales de médecine, 1856.)
- Recherches expérimentales sur la physiologie des C. S. (Moniteur des hôpitaux, Paris, 1856).

- CARNOT. — La médication hémostatique (Monographies cliniques, n° 32, 28 janvier 1903).
- CARNOT ET JOSSEMAND. — Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline (B. B. 29 nov. 1902).
- Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine, suivant les voies de pénétration (B. B. 20 déc. 1902).
 - Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline (B. B. 10 janvier 1902).
- CHARRIN ET LANGLOIS. — Action antitoxique du tissu des C. S. (B. B. p. 410, 1894).
- Hypertrophie des C. S. par infection expérimentale (B. B. p. 131, 1896).
 - Du rôle des C. S. dans la résistance à certaines injections (B. B. p. 708, 1896).
- CLEGHORN. — The action of animal extract, bacterial cultures, and culture filtrates on the mammalian heart muscle (Amer. Journ. of. Physiol., 1899, II, 3, p. 273).
- CLOPPATT. — (Virchow's Jahresbericht, 1900, II, p. 508).
- CYBULSKI. — Of unkigi nadniercza (Gaz. lekarska, 23 mars 1895, p. 299).
- Ueber die Funktion der Nebenniere (Wien. med. Wochens., 1^{er} et 8 fév. 1896).
- DE CYON. — (Arch. für die gesamte Physiol., 1899, LXXV, p. 97).
- DOR. — Capsules surrénales et adrénaline (Soc. méd. Lyon, juillet 1902).
- DOYON. — Action de l'adrénaline sur différents réservoirs ou organes contractiles (B. B. 20 déc. 1902, p. 1477).
- DUBOIS. — Note préliminaire sur l'action des extraits des capsules surrénales (B. B. 11 janvier 1896, p. 14).
- ERLANGER. — L'adrénaline dans le traitement des métrorrhagies (thèse de Paris, 1903).
- VON FURTH. — Zur Kenntnis der brenzcatechinähnlichen Substanz der Nebennieren (Zeitsch. f. physiol. Chemie,

1898, 1-2, p. 142 et XXVI, 1-2, p. 15, et 1900, XXIV, 2, p. 105).

GARNIER. — Influence de l'adrénaline sur le développement des gangrènes microbiennes. (B. B. 13 déc. 1902).

GILBERT ET LION. — Artérites infectieuses expérimentales. (B. B. 12 oct. 1899).

— Note sur l'athérome artériel expérimental. (B. B., 21 nov. 1903).

GLUZINSKI. — Sur la toxicité de l'extrait surrénal. (Pizeglad letharski, p. 9, 2 mars 1895. Cracovie et Wien. Klin. Wochens., 1895, n° 14).

GOURFEIN. — Contribution à l'étude pathologique des C. S. Rev. médicale de la Suisse Romande, janvier 1893.

— Recherches physiologiques et chimiques sur une substance toxique extraite des C. S. (Rev. médicale de la Suisse Romande, oct. 1895, et comptes rendus Académie des sciences, 5 août 1895).

— Recherches sur la fonction des C. S. Revue médicale de la Suisse Romande, 1896, p. 113.

HEBDOM. — Ueber die Einwirkung Verschiedener Stoffe auf des isolirte Säugetierherz. Abhandlung : Die Einwirkung gewisser Organextracte (Skand. Arch., f. Physiol., 1898, VIII, p. 147).

JOSUÉ. — La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux autres sympathiques (B. B. 10 janv. 1903).

— Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines (BB. 14 nov., 1903).

LANGLOIS. — Destruction des C. S. chez le chien (B. B., p. 144, 1893).

— Destruction des C. S. chez le chiens. (Archives de physiologie, p. 488, 1893).

— Maladie d'Addison. Art. Addison dans dictionnaire de Physiologie de Richet, 1895.

— Des altérations fonctionnelles des C. S. (B. B., p. 492, 1896).

- LANGLOIS. — Sur les fonctions des capsules surrénales. (Thèse de Doctorat ès-sciences. Paris, 1897).
- Action des agents oxydants sur l'extrait de C. S. (B. B. 29 mai 1897).
 - De la destruction de la sphymogénine surrénale dans l'organisme ; antagonisme du foie et des C. S. (B. B., 12 juin 1897).
 - Du foie comme organe destructeur de la substance des C. S. (B. B. 12 juin 1897).
- LANGLOIS, et CAMUS. — Pression artérielle et C. S. (B. B. 3 mars 1900).
- LANGLOIS et CHARRIN. — Lésions des C. S. dans l'infection (B. B. p. 812, 1893).
- LÉPINE. — Sur l'action de l'extrait des C. S. (Semaine Médicale, 18 fêv. 1903).
- LÉPINE et BOULUD. — Sur la glycolyse dans le sang in vitro Comptes rendus Académie des Sciences, 12 janvier 1903.)
- LERMOYEZ. — Un grand médicament de l'avenir. (Presse médicale, mai 1902).
- LEVANDOWSKI — Ueber die Wirkung der Nebennierenextrac-tes auf die glatten Muskeln, im besonderen der Augen. (Arch. f. Physiol, 1899, p. 360).
- (Zeitschr., f. kl. Méd., XXXVII, 535-546. 1899).
- LIVON. — Danger du principe actif les C. S. dialysé (B. B. 16 déc. 1902, p. 1501).
- LOEPER. — Action de l'adrénaline sur les organes hématopoiétiques (B. B. 21 nov. 1903).
- Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire et sur les C. S. (B. B. 21 nov. 1903).
- LOEPER et CROUZON. — Action de l'adrénaline et des extraits surrénaux sur le sang (B. B., 14 nov. 1903).
- METZGER. — Zur Lehre vom Nebennierenextrac-tes (Munch. med. Wochenschr. 25 mars 1902, p. 478).
- MOORE. — On the chemical nature of the physiologically active

substance occurring in the suprarénel gland (Proceed of the physiol. Soc. of London, 16 mars 1875 et Journal of Physiol, 1895, XVI, p. XII).

MOUSSET. — Des principes actifs des C. S. (Thèse de Paris, 1903).

OLIVER et SCHOEFER. — The physiological effects of extracts of the Suprarenals Bodies (Journal of Physiol. 1894, XVI, p. 1).

PELLACANI. — Intorno agli effetti tossici delle diluzioni acquose organi freschi introvotte nell organismo di alcuni animali (Arch. per le scienze med. 1879, 111, 24).

SZYMONOWICZ. — Die Function der Nebenniere (Arch. für die gesamte Physiol. 1896, t. XIV, p. 97).

TAKAMINE. — The blood pressure raising principle of the supra renal glands (Therap. gazette, 15 avril 1901, p. 225).

TIZZONNI. — Ueber die Wirkungen der Extirpation der N. auf Kaninchen. experiment. Untersuchungen (Beitr. zur patholog. Anat. und z. ally. Path. 1889, p. 3-100).

— Sur la physiologie pathologique des C.S. (A. i. B., 1884, p. 386-395).

— Ablation des C. S. chez les chiens (A. i. B. X, 3 p. 372, 378, 1886).

TRIVUS. — L'adrénaline en oto-rhino-laryngologie. Thèse de Bordeaux, 1902.

VULPIAN. — Notes sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 29 sept. 1856, p. 663).

ZULGER. — Zur Frage des Nebennierendiabetes. (Berlin. Klin. Wochens., 2 déc. 1901, p. 1209).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
HISTORIQUE	9
CHAPITRE I. — Préparation et propriétés physico-chimiques de l'adrénaline	11
CHAPITRE II. — Action de l'adrénaline sur la circulation locale	19
CHAPITRE III. — Action de l'adrénaline sur la circulation générale	26
CHAPITRE IV. — Action de l'adrénaline sur les différents tissus	41
CHAPITRE V. — Toxicité et action antitoxique de l'adrénaline	54
CHAPITRE VI. — L'adrénaline dans ses rapports avec les produits de la fatigue musculaire. Sa formation et sa destruction dans l'organisme	66
CONCLUSIONS	76
BIBLIOGRAPHIE	79

NOTE EXPLICATIVE

Pour la lecture des tracés.

Lire de bas en haut.

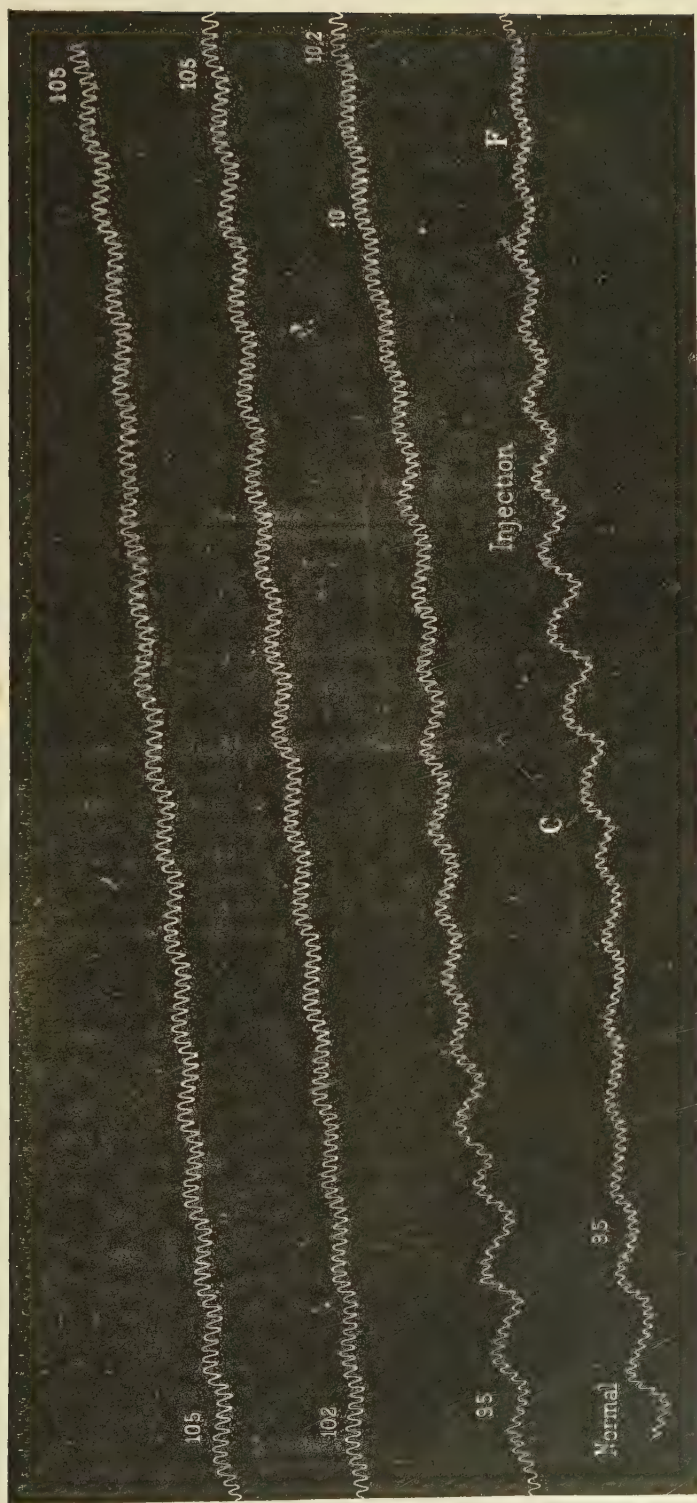
Chaque ligne comprend une durée de une minute.

C : commencement de l'injection.

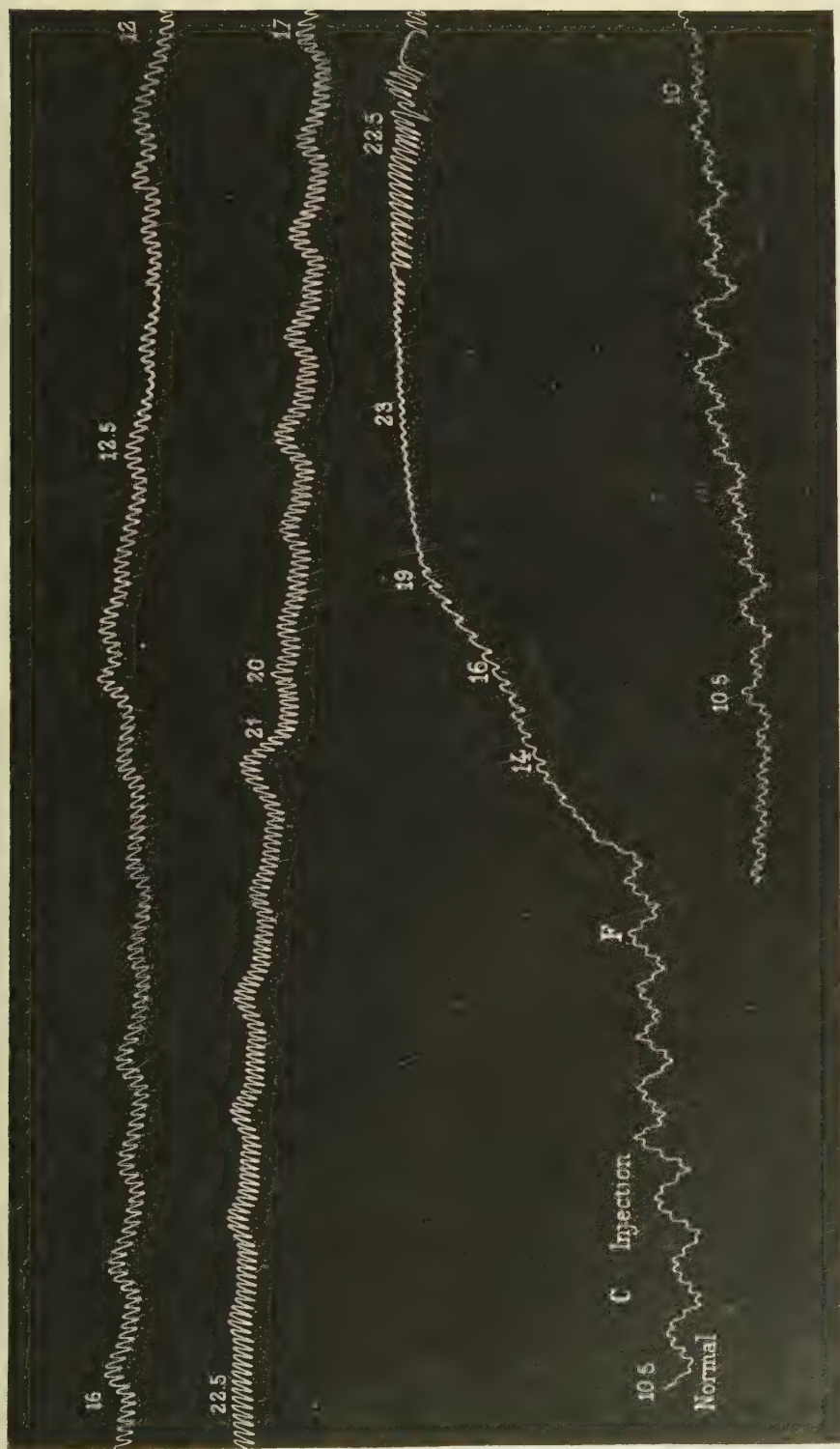
F : Fin de l'injection.

Tous les tracés sont en réduction de un tiers de la grandeur naturelle sauf la planche n° IXX.

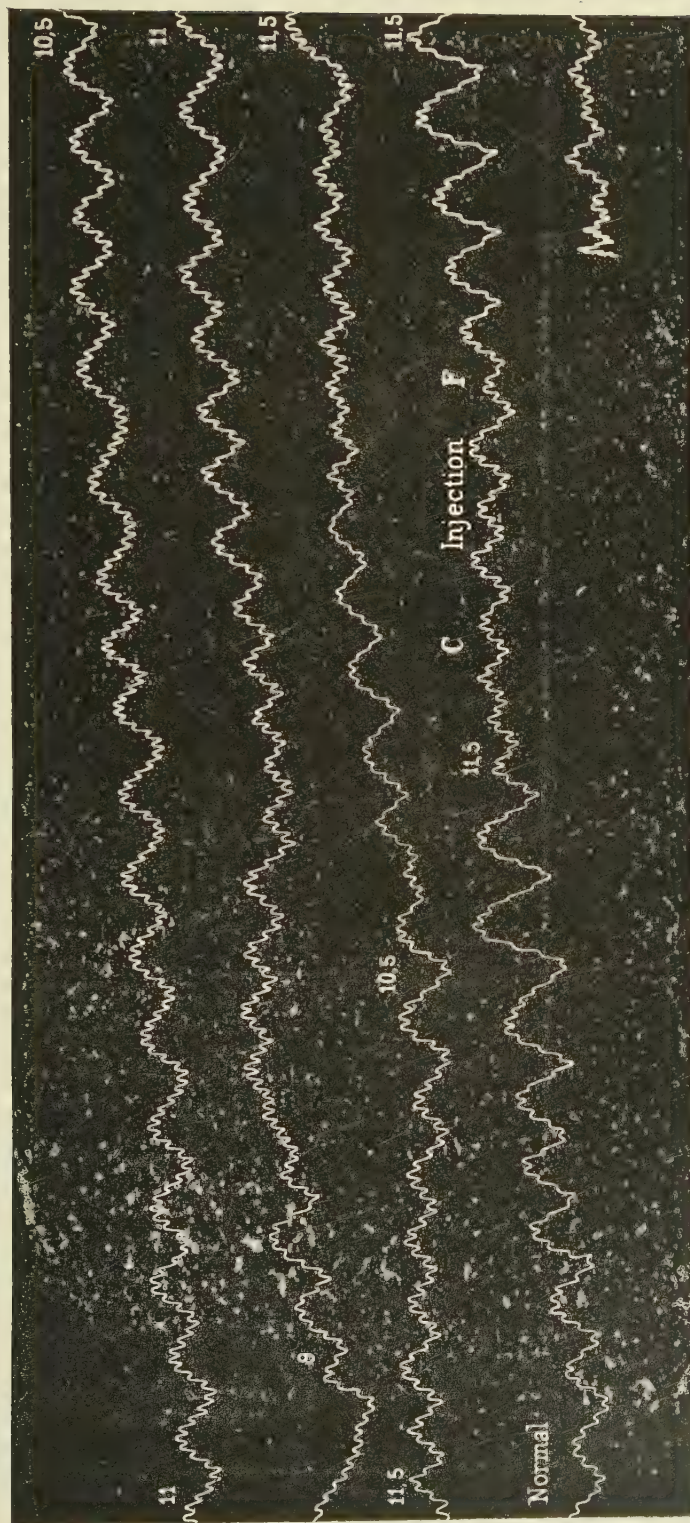
Les tracés des planches n° I, III, X, IVX ont leurs lignes obliques de bas en haut et de gauche à droite par rapport au cadre. On a reproduit en entier la feuille couvrant le cylindre enregistreur. On ne doit donc pas considérer l'obliquité de ces lignes par rapport à la ligne horizontale du cadre. Les chiffres placés au commencement et à la fin de chaque ligne montrent du reste que cette obliquité ne correspond pas à une élévation de pression. Pour les tracés des autres planches le cadre ne représente pas les bords de la feuille couvrant le cylindre enregistreur.



EXPÉRIENCE. — Injections comparatives dans la veine et dans l'artère. — Tracé n° I. Chien de 15 kilog. — Injection de 1/4 de mm. de chlorhydrate d'adrénaline dans l'artère fémorale.



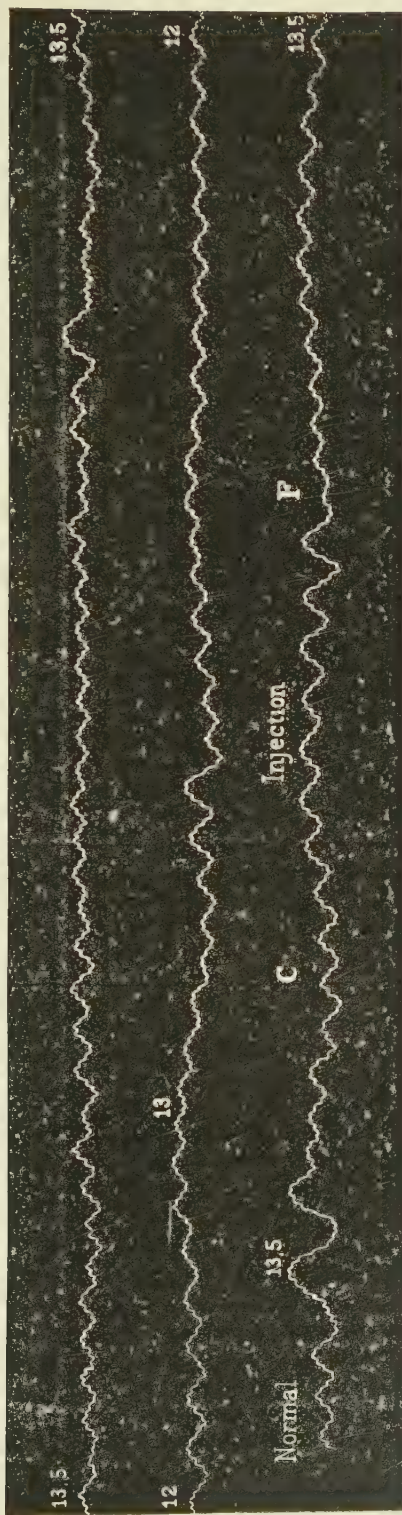
EXPERIENCE I. — Injections comparatives dans la veine et dans l'artère. — Tracé n° II. Dix minutes après l'injection du tracé n° I : injection de 1,4 de mm. de chlorhydrate d'adrénaline dans la veine fémorale.



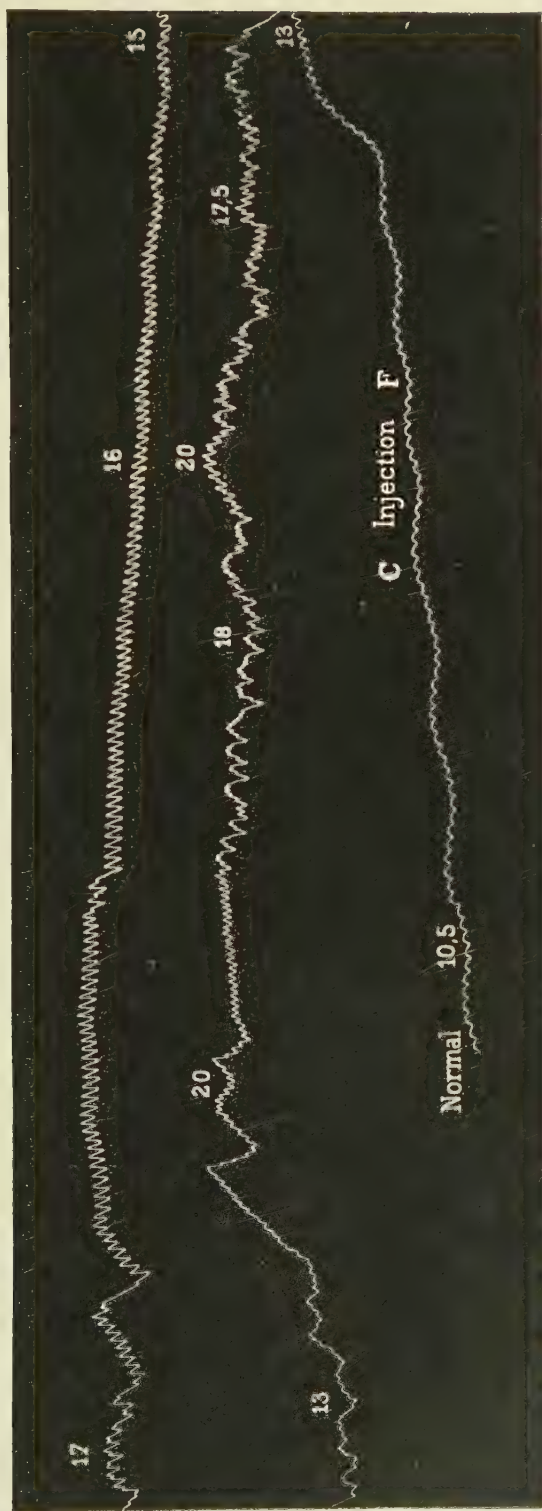
Expérience. I — Injections comparatives dans la veine et dans l'artère. — Tracé n° III. Dix minutes après l'injection du Tracé n° II : injection de 1/2 mm. de chlorhydrate d'adrénaline dans l'artère fémorale.



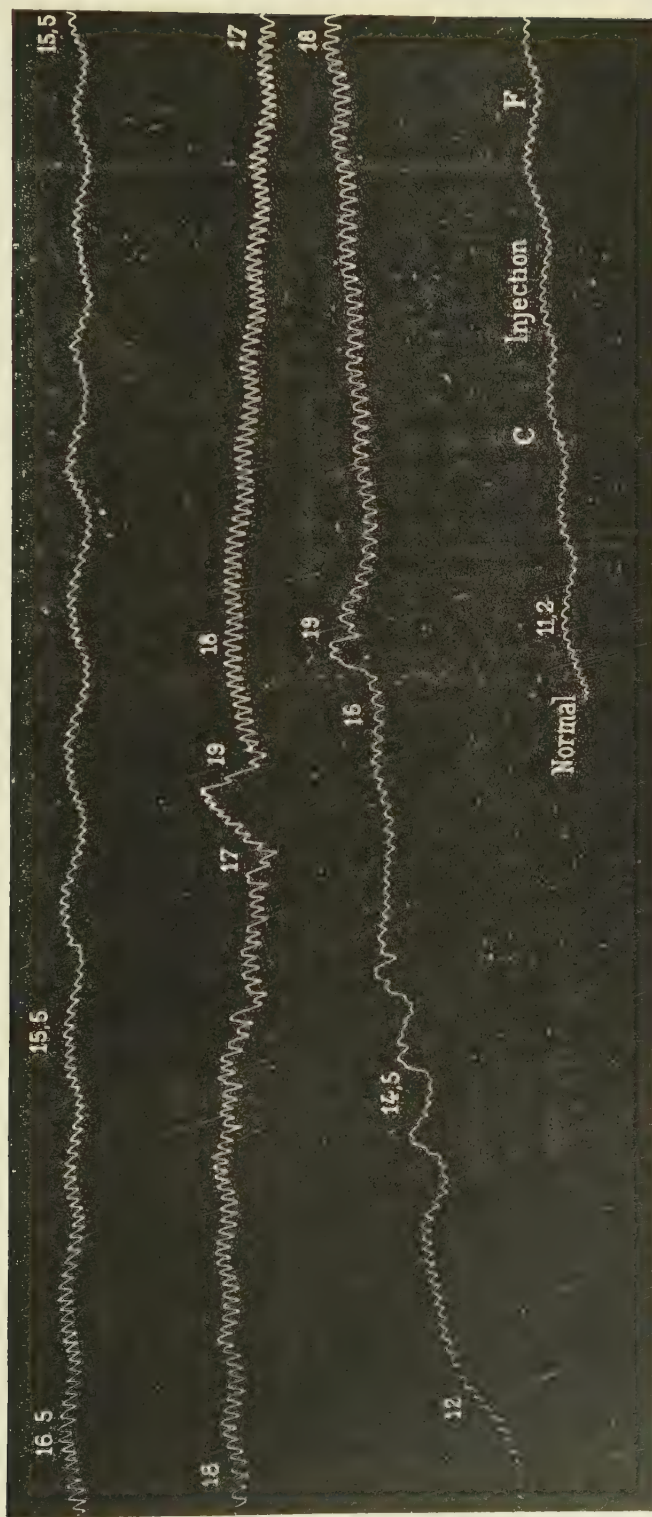
EXPÉRIENCE II. — Injections comparatives dans la veine et dans l'artère. — Tracé n° I. Chien n° 17 kilog. 500. — Injection de 1/4 mm. de chlorhydrate d'adrénaline dans la veine fémorale.



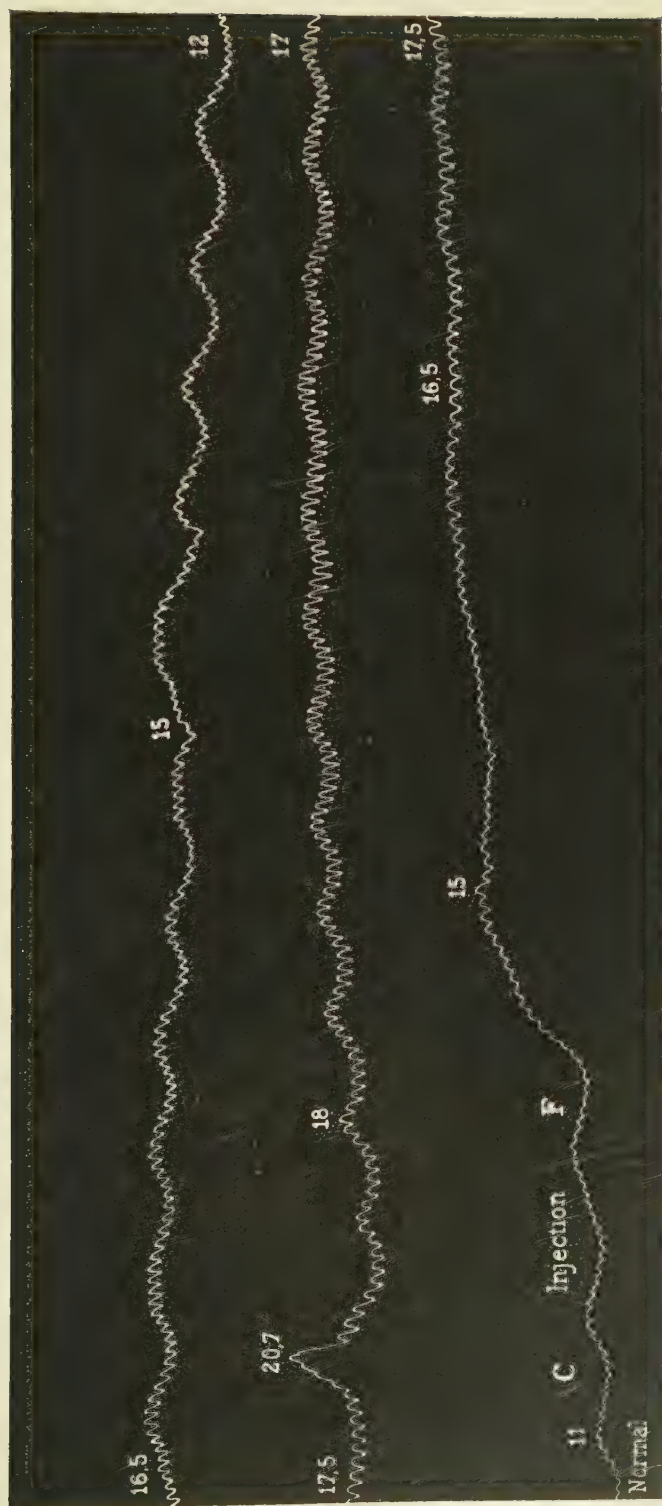
EXPÉRIENCE II. — Injections comparatives dans la veine et dans l'artère. — Tracé n° II, Chien de 17 kilog. 500. — Dix minutes après l'injection du Tracé I. — Injection de 1/2 mm. de chlorhydrate dans l'artère fémorale.



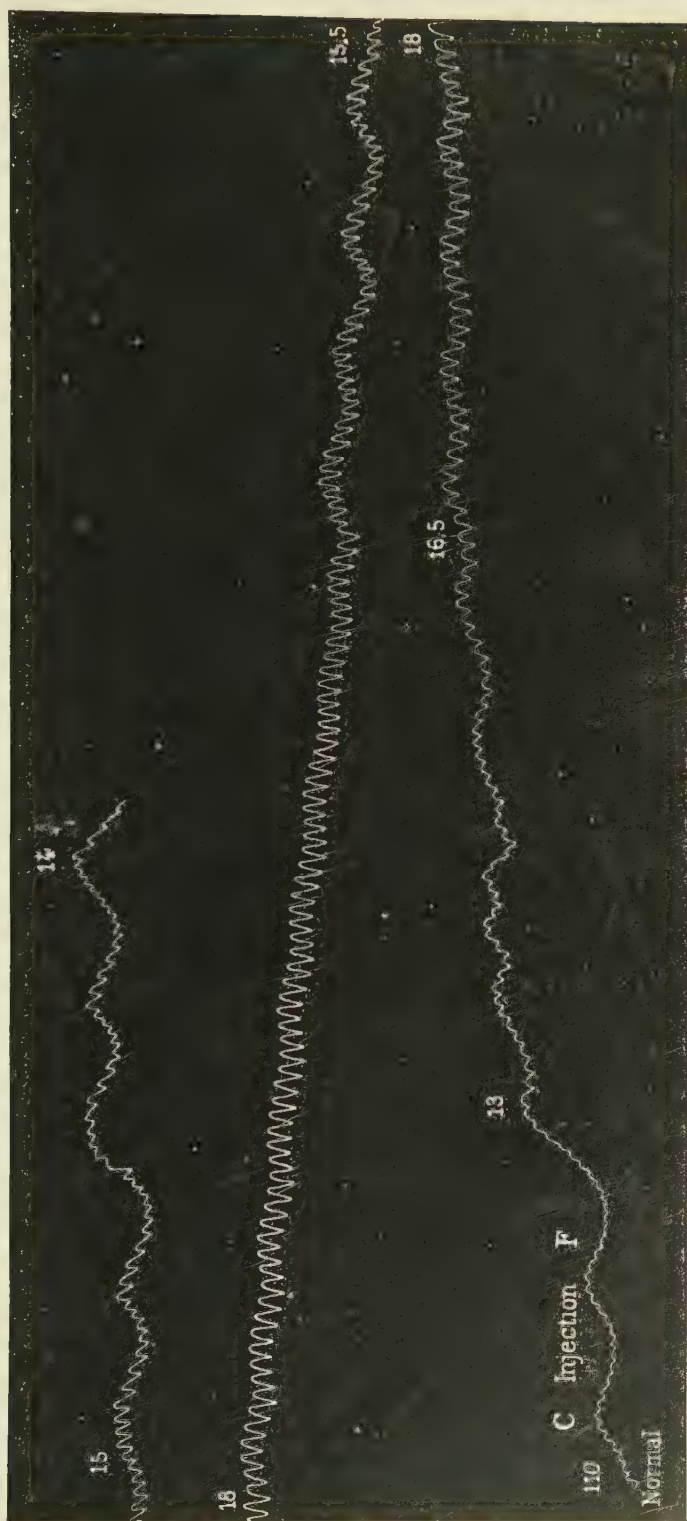
EXPÉRIENCE III. — Injections cumulatives dans la veine de dix minutes en dix minutes. Chien de 16 kilog. — Première injection de 1/4 de mm. de chlorhydrate d'adrénaline de la veine saphène.



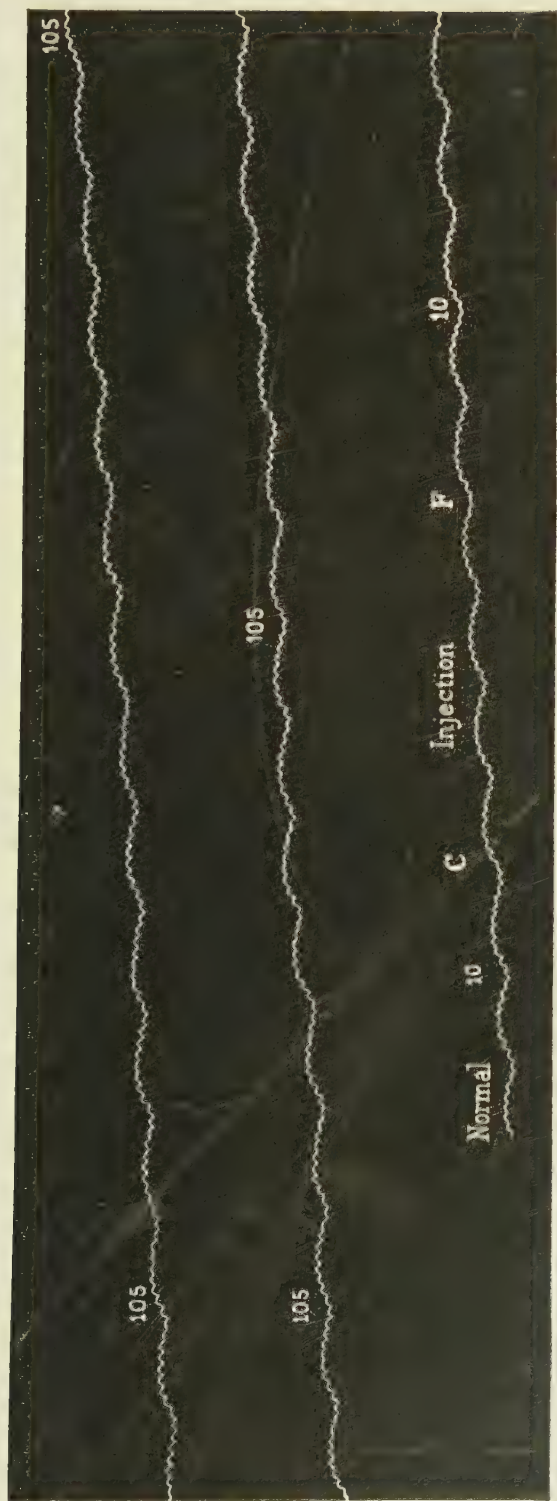
EXPÉRIENCE III. — Deuxième injection de $1/4$ de mm. dans la veine saphène.



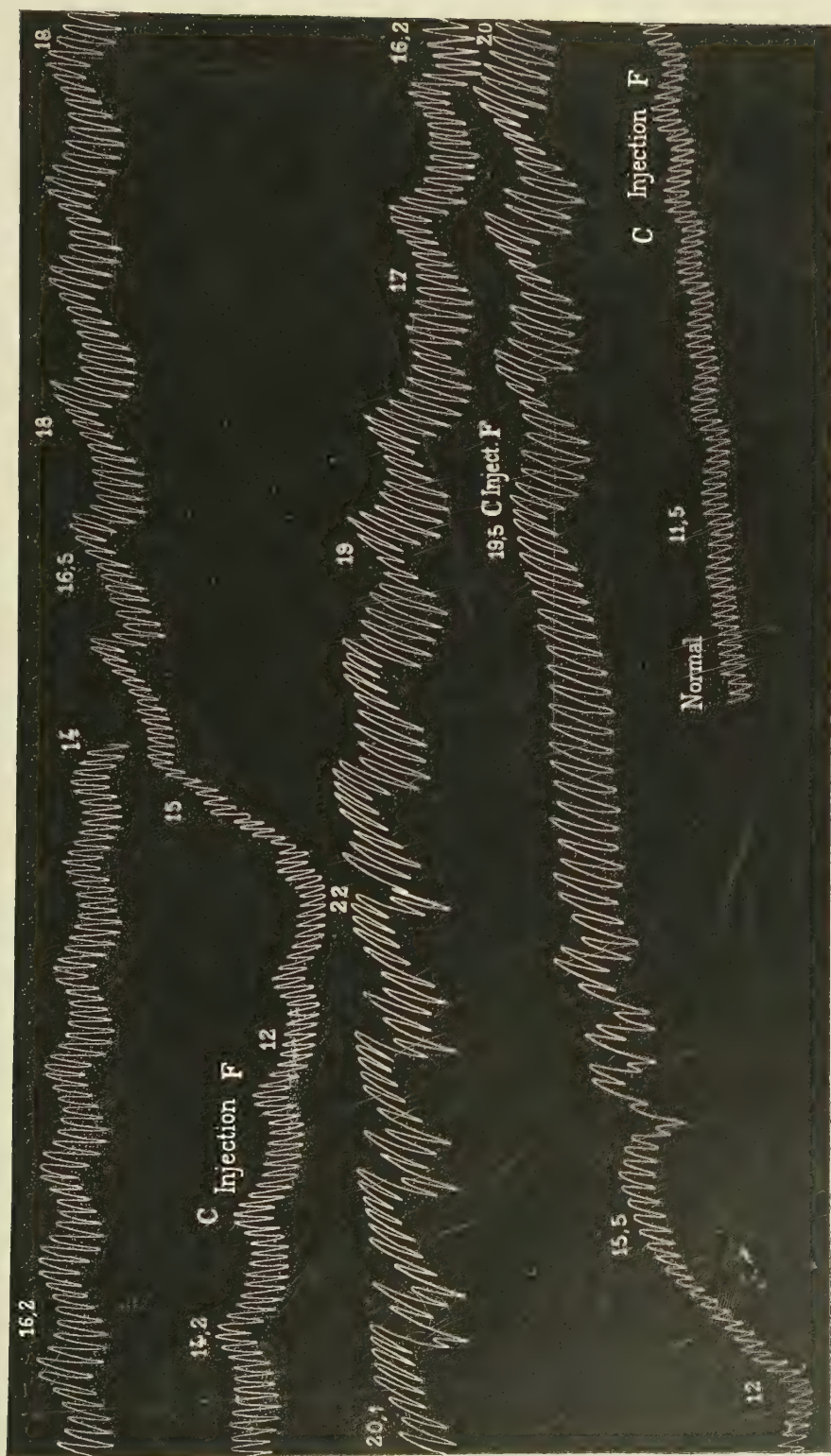
EXPÉRIENCE III. — Troisième injection de 1/4 de mm. dans la veine saphène.



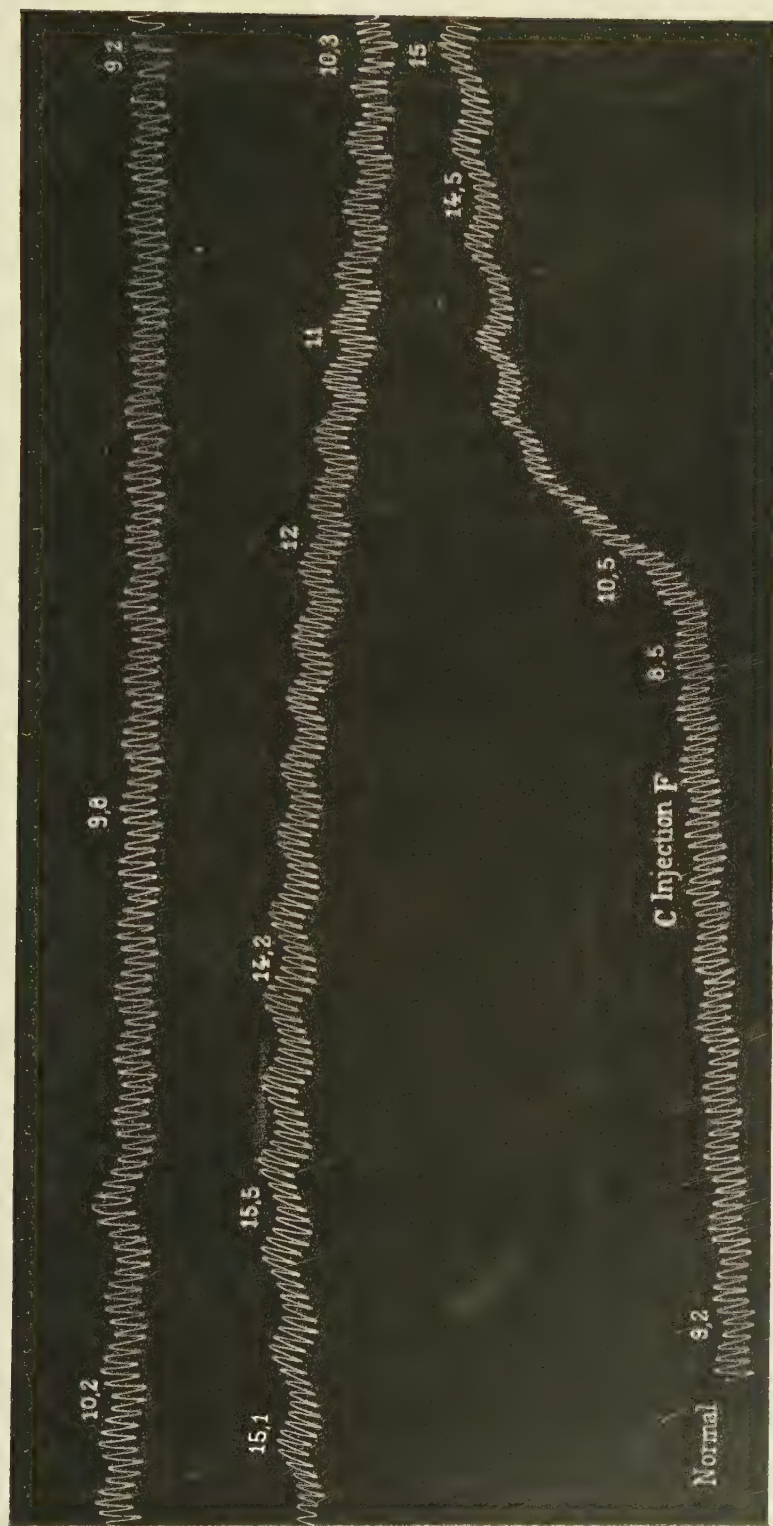
EXPÉRIENCE III. — Quatrième injection de 1.4 de mm. de chlorhydrate d'adrénaline de la veine saphène.



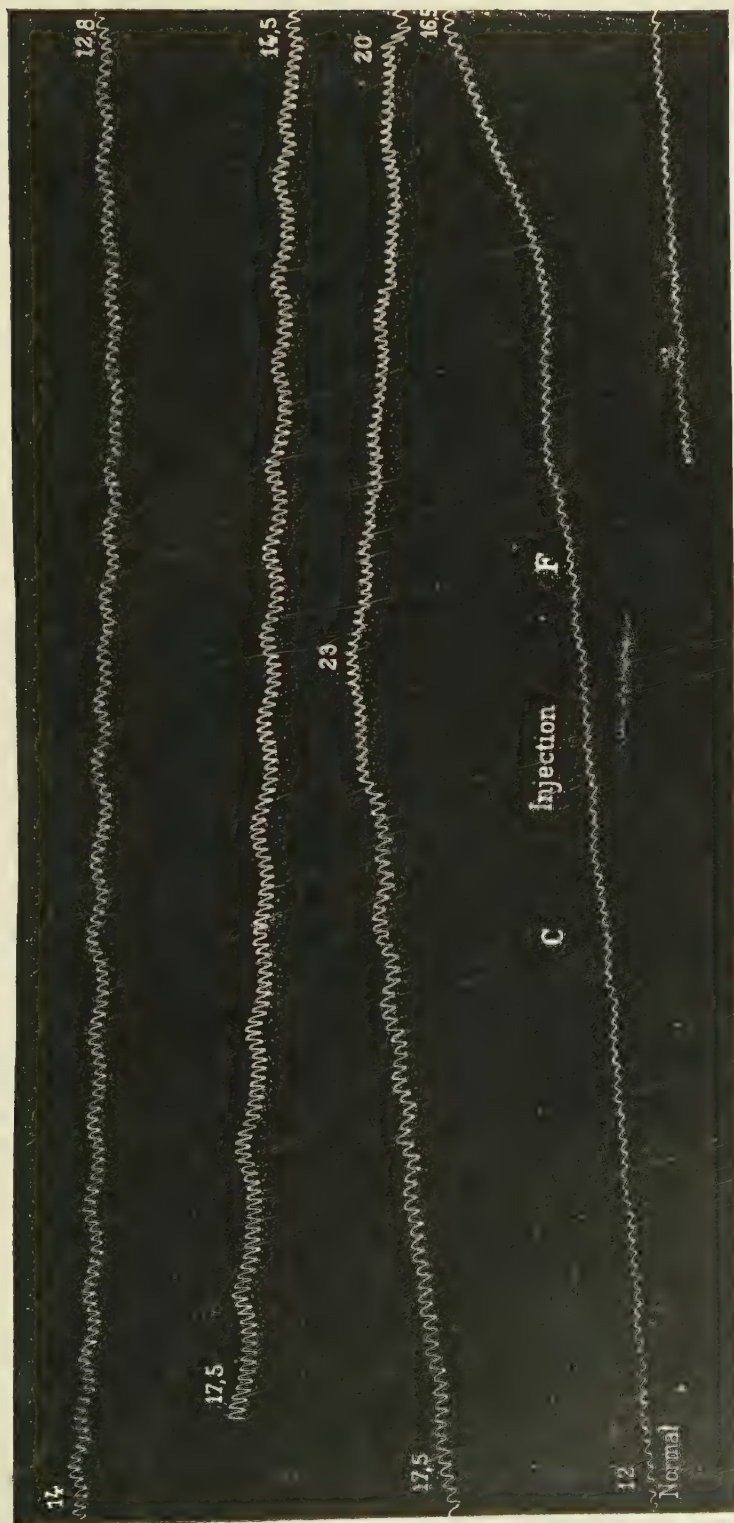
EXPÉRIENCE III. — Cinquième injection de 1,4 de mm. chlorhydrate d'adrénaline dans la veine saphène.



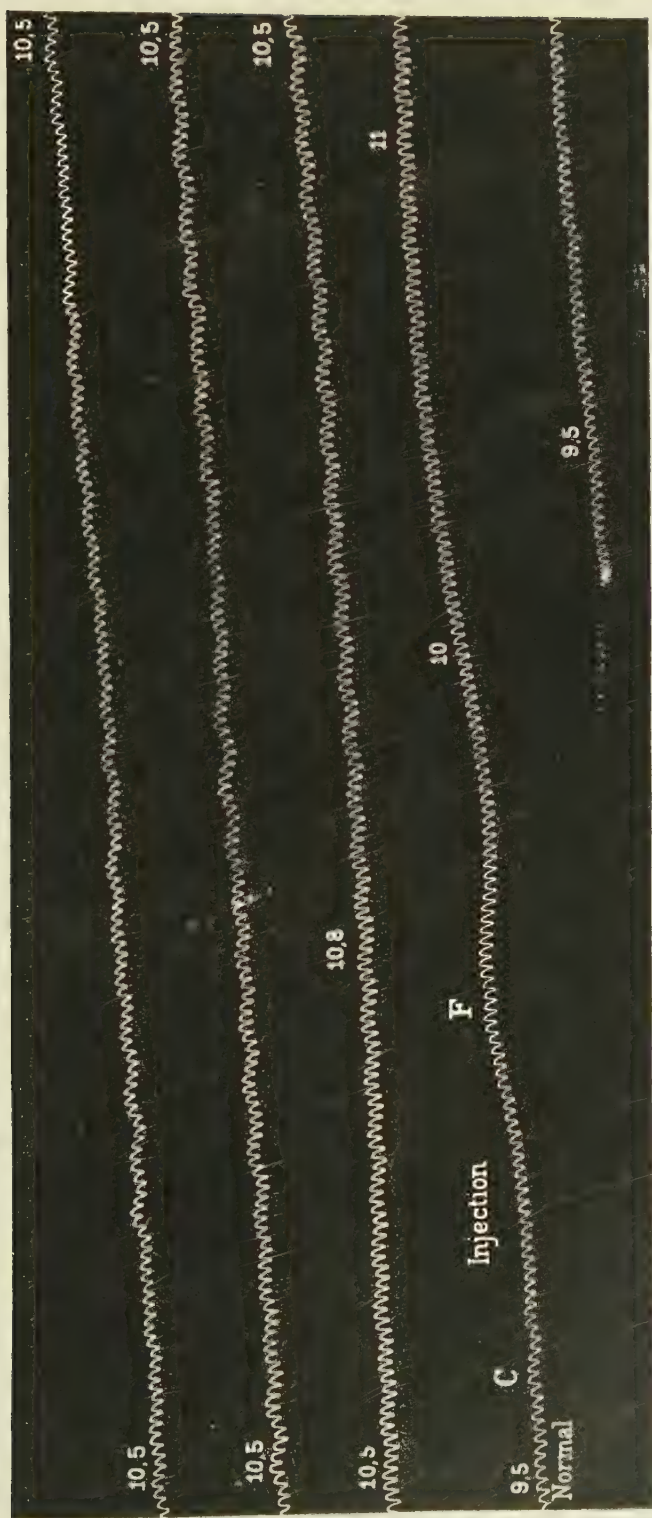
EXPÉRIENCE IV. — Chien de 20 kilogr. injections cumulatives dans la veine : 1^o injection de 1/4 mm. de chlorhydrate d'adrénaline dans la veine fémorale; 2^o injection de 1/4 mm. au maximum de l'élévation (19,5); 3^o injection du 1/4 mm. à la fin de la descente.



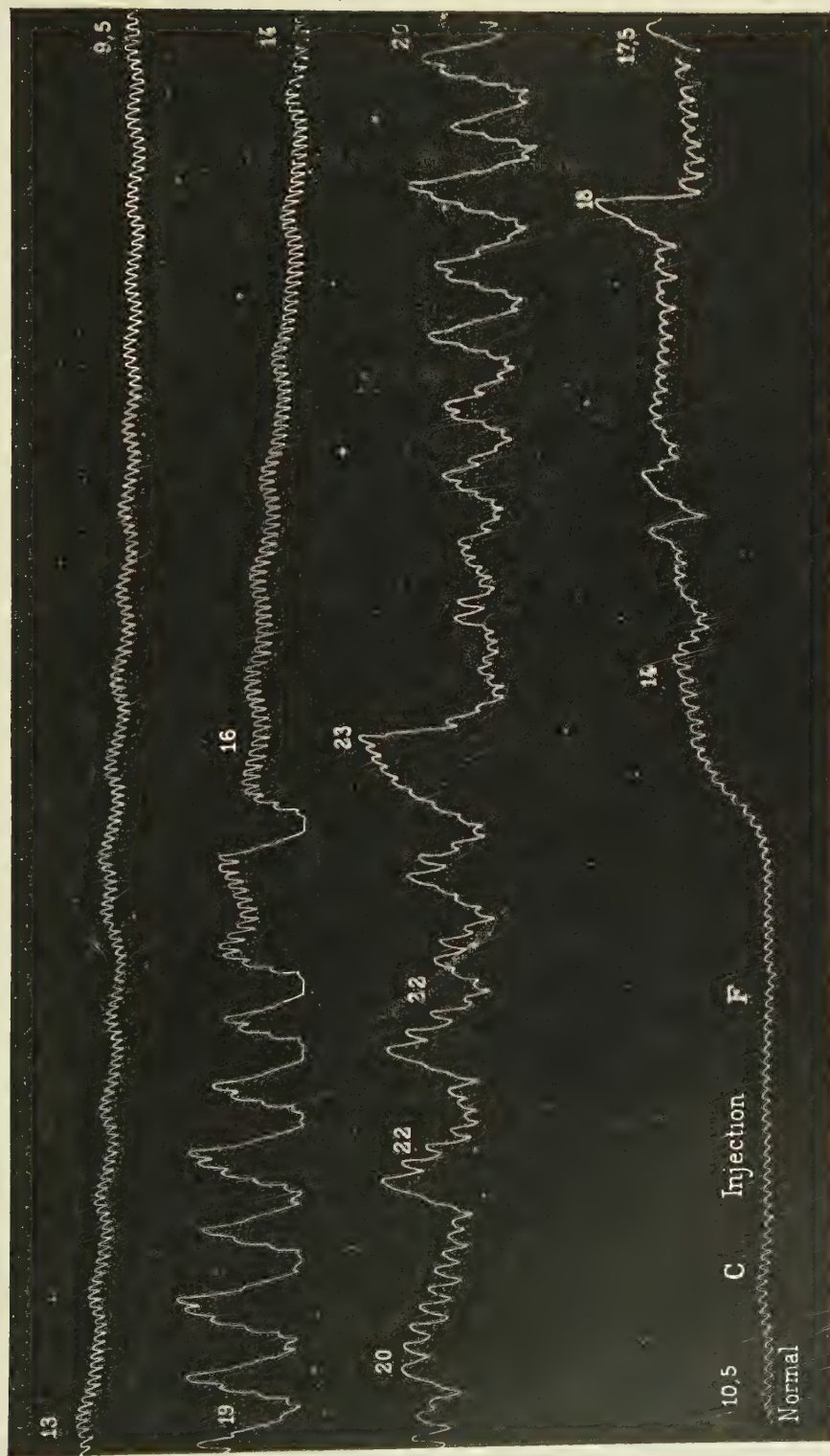
EXPÉRIENCE IV. — 4^e injection à l'hypotension de 1/4 de mm. dans la veine fémorale.



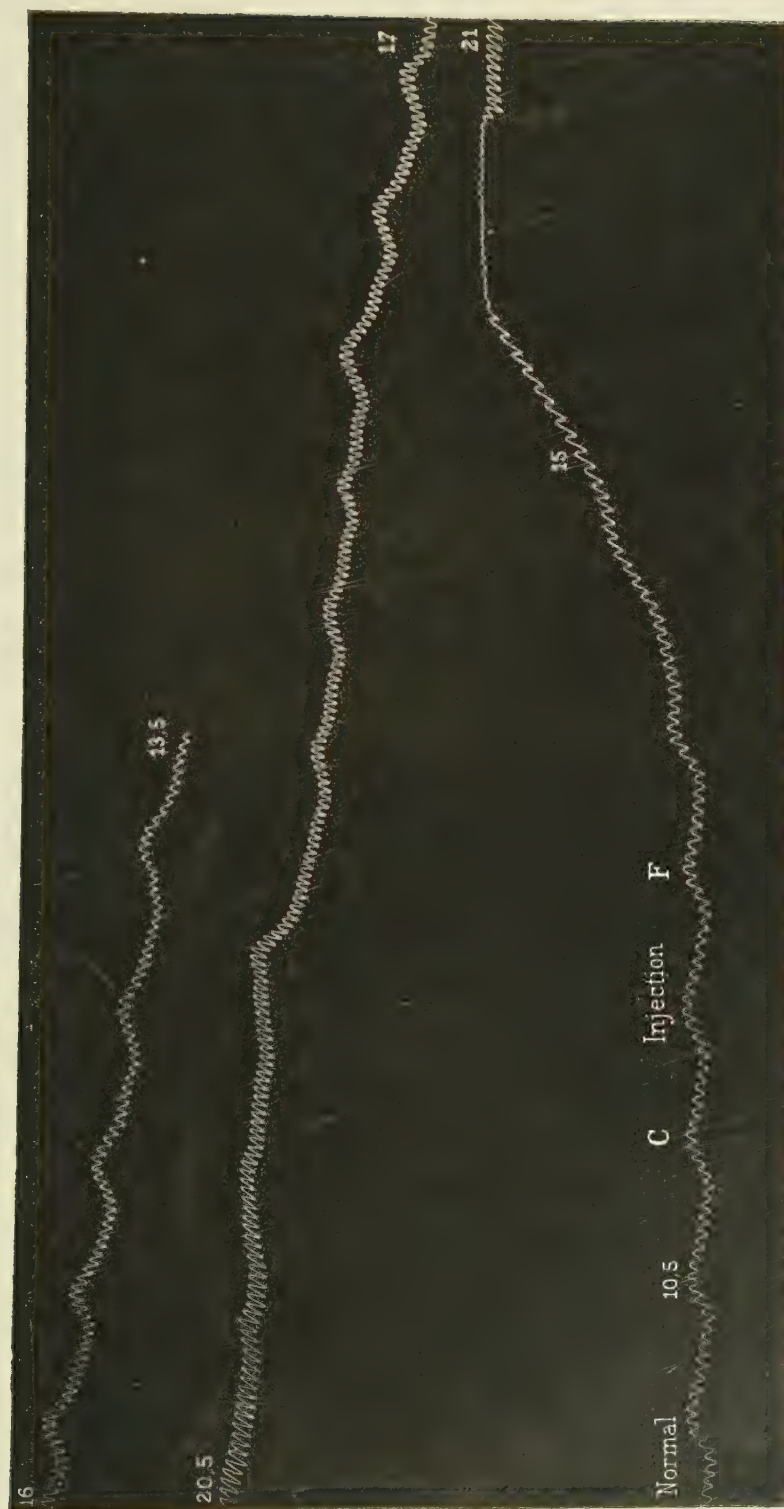
EXPÉRIENCE V. — Chien de 10 kilog. L'adrénaline neutralisée par les produits de fatigue. Injection dans artère fémorale droite de X gouttes (un demi-milligram.) soit 0, mm. 05 par kilog.



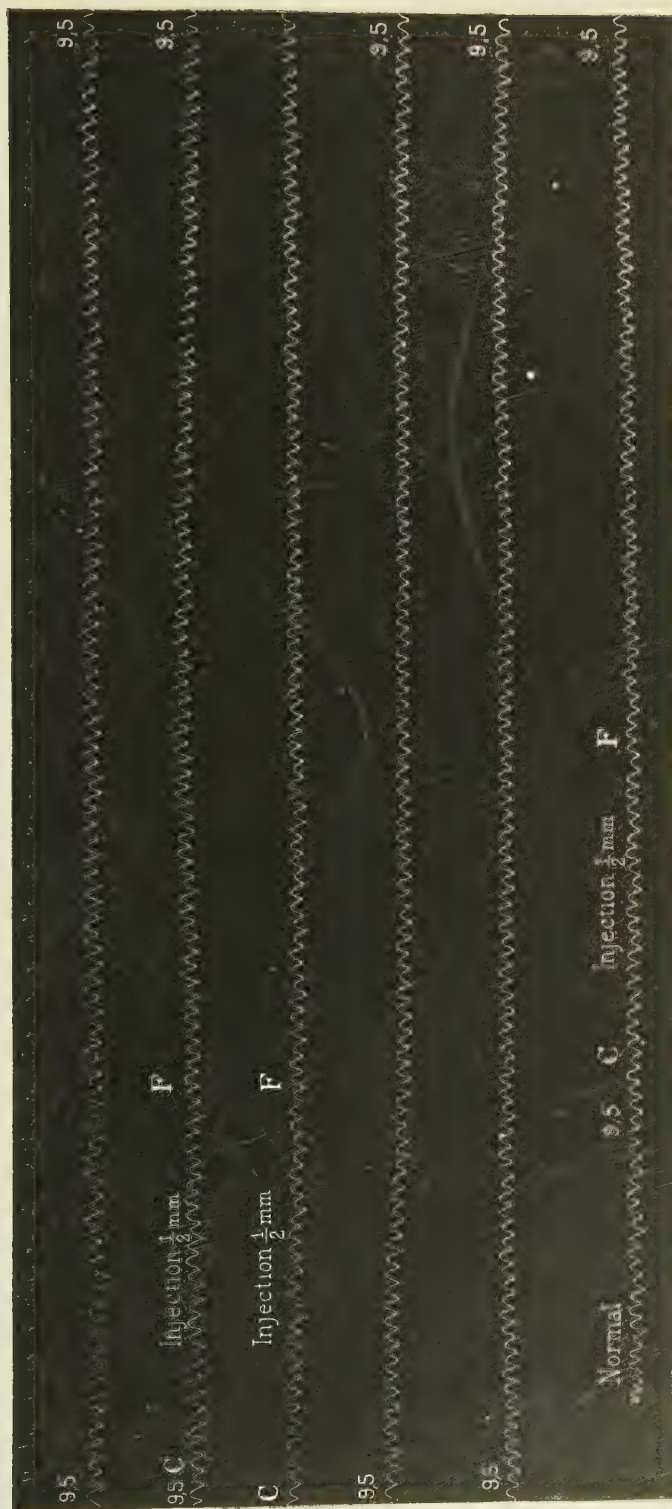
EXPÉRIENCE V. — Injection de XI gouttes d'adrénal, soit 0, mm. 55 par kilog. dans l'artère fémorale gauche. Les muscles de la patte gauche ayant été électrisés pendant un quart d'heure.



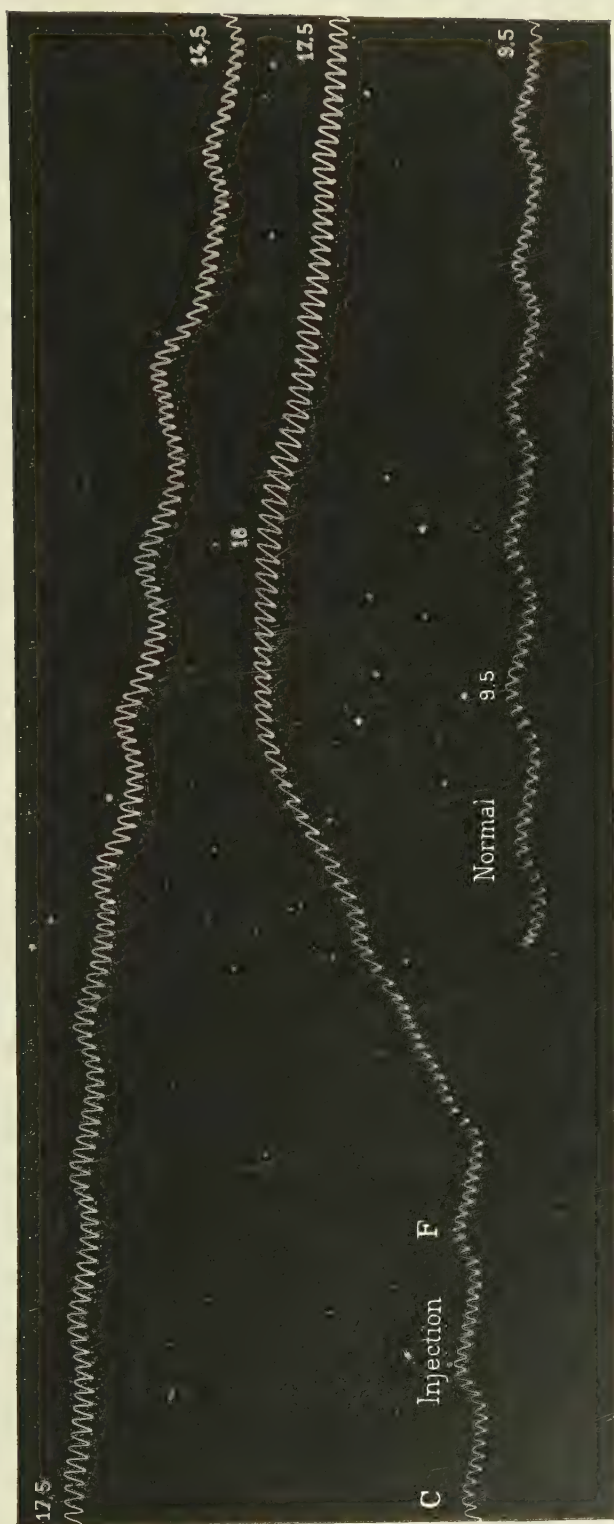
EXPÉRIENCE V. — Injection dans la veine fémorale droite de 1/4 de mm. (patte non fatiguée) soit 0,25 par kilog. la moitié de la dose dans l'artère.



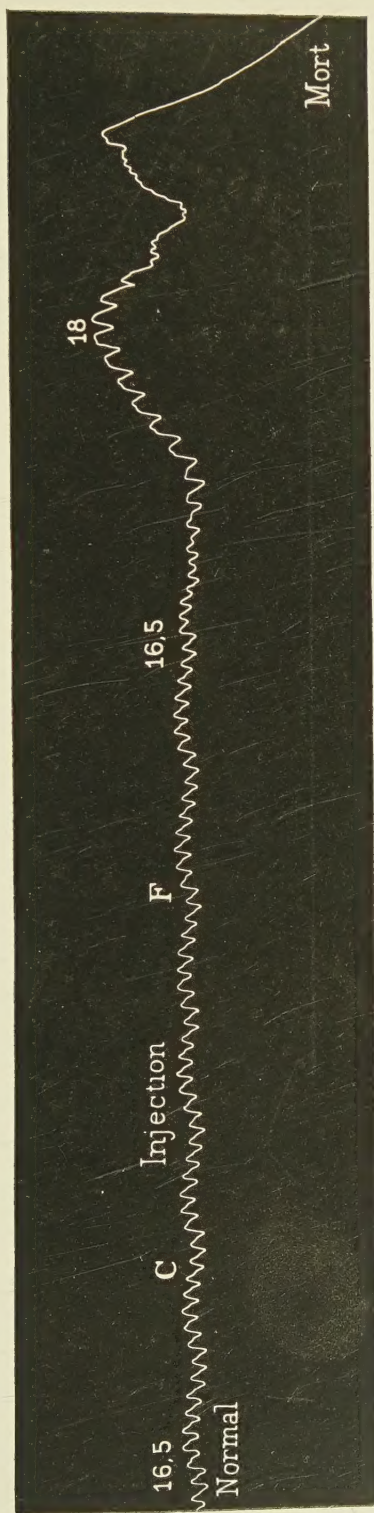
EXPÉRIENCE VI. - Injection de 1/2 mm. dans l'artère carotide gauche. Tracé n° 1



EXPÉRIENCE VI. — Injections successives de $\frac{1}{2}$ mm. dans une artère mésentérique.



EXPERIENCE VI. — Injection de 1/2 mm. dans l'artère carotide gauche.



EXPÉRIENCE VII. — Chien de 16 kilog. — Injection de $\frac{3}{4}$ de mm. dans artère fémorale.

